MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

ACȚIUNI ADVERSE MEDICAMENTOASE

Scanned with OKEN Scanner

PROF. GH. PANAITESCU
Dr. doc. în ştiinţe

EMIL A. POPESCU
Doctor în medicină

ACŢIUNI ADVERSE MEDICAMENTOASE

EDITURA MEDICALĂ–BUCUREŞTI–1972

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

Acţiuni adverse ale medicaţiei sistemului nervos central 21

Acţiuni adverse ale medicaţiei analgezice stupefiante 21

Morfina (Morfină, Morfină-Atropină, Hexapon, Hidromorfon, Hidromorfon-Atropin, Hidromorfon-scopolamin) 21

Manifestările digestive 22
Tulburările respiratorii 24
Tulburările urinare 25
Tulburările cardiovasculare 25
Manifestările cutanate 25
Manifestările neuropsihice 26
Modificările pupilare 26
Obişnuinţa 27
Abstinenţa 28

Petidina (Meperidina, Mialgin, Dolantin, Dolosal) 30
Tulburările digestive 31
Colicile biliare 32
Tulburările cardiovasculare 33
Manifestările neuropsihice 34
Tulburările de vedere 36
Tulburările respiratorii 36
Manifestările cutanate 37
Tulburările labirintice 37
Tulburările urinare 38
Modificarea contractilităţii uterine 38
Toleranţa — obişnuinţa — eufomania 39
Abstinenţa 40

Metadona (Sintalgon, Mecodin, Polamidon, Butalgin) 41

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Tulburările digestive 42
Manifestările neuropsihice 45

Acțiuni adverse ale medicației antidepresive 48

Imipramina (Antideprin, Tofranil) 48
Tulburările digestive 49
Manifestările neuropsihice 50
Tulburările de vedere 52
Paralizia procesului de acomodație 53
Creșterea presiunii intraoculare 53
Tulburările cardiovasculare 54
Tulburările urinare 55
Manifestările alergice 55

Meclofenoxatul (Meclofenoxat, Centrofenoxina, Lucidril) 58

Acțiuni adverse ale medicației analeptice și excitante centrale 59

Cafeina (Coffeinum, Cofein-natriu-benzoic, Coffeinum-citricum) 59

Generalități 61
Manifestările digestive 63
Tulburările cardiovasculare 67
Tulburările respiratorii 70
Manifestările neuropsihice 71
Modificările urinare 73
Tahifilaxia 74
La copii 74

Amfetamina și derivații săi (Benzedrin, Aktedron, Psychoton, Ortedrin, Coridran, Dexedrina, Maxiton, Pervitin) 76

Generalități 76
Tulburările digestive 79
Tulburările cardiovasculare 81
Manifestările neuropsihice 83
Obișnuința, eufomania, tahifilaxia 84
Tulburările urinare 85

Metilfenidatul (Centedrin, Ritalin, Meridil) 86

Tulburările neuropsihice 87
Manifestările cardiovasculare 88
Obișnuința 89

	Pag.
Dietilpropiona (Silutin, Magrene, Regenon, Tenuate)	90
Manifestări digestive	91
Tulburările nervoase	92
Tulburările cardiovasculare	92
Acidul glutamic (Glutarom, Glutacid, Glutaminol)	93
Manifestările digestive	95
Tulburările nervoase	96
Tulburările metabolismului electrolitic	97
Acțiuni adverse ale medicației antiepileptice	99
Bromurile (Bromosedin, Bromoval, Bromură de calciu)	99
Manifestările digestive	100
Manifestările cutaneomucoase	100
Manifestările psihice	101
Manifestările neurologice	101
Fenobarbitalul (Phenobarbital, Gardenal, Sevenal, Lepinal)	102
Tahifilaxia	103
Întreruperea	103
Manifestările digestive	104
Manifestările cutanate	104
Idiosincrazia	104
Manifestările neurologice	105
Modificările respiratorii	105
Tulburările funcționale hepatice	105
Tulburările funcționale renale	106
Acțiunile adverse la nou-născut	106
Inducția enzimatică	107
Primidona (Primidon, Sertan, Mysolin, Hexamidin, Mylepsine)	112
Manifestările digestive	112
Manifestările cutanate	112
Idiosincrazia	113
Tahifilaxia	113
Manifestări de abstinență	114
Tulburările funcționale renale	114
Modificările respiratorii	115
Tulburările cardiovasculare	115
Manifestările neuropsihice	115
Tulburările hematologice	116

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
Fenilhidantoinele (Fenitoin, Mefenitoina, Etotoin)	118
Manifestările digestive	119
Modificările gingivale	120
Icterul	121
Manifestările cutanate	122
Manifestările neuropsihice	123
Tulburările hematologice	124
Tulburările renale	125
Oxazolidindionele (Trepal, parametadiona, epidonul, malidonul)	126
Tulburările digestive	127
Tulburările de vedere	128
Manifestările neuropsihice	129
Tulburările renale	129
Manifestările cutanate	131
Modificările hematologice	131
Modificările funcționale hepatice	133
Succinimidele (fenosuximida, mesuximida, etosuximida)	133
Manifestările digestive	134
Tulburările psihice	134
Manifestările cutanate	135
Modificările funcționale renale	136
Modificările hepatice	136
Modificările hematologice	137
Substanțe antiepileptice cu structură liniară (Fenacemid)	137
Fenacemida	138
Manifestările digestive	138
Tulburările psihice	139
Modificările funcționale renale	140
Manifestările hepatice	141
Modificările hematologice	141
Manifestările cutanate	142
Diazepam-ul (Valium)	143
Manifestările digestive	144
Tulburările cardiovasculare	145
Manifestările neuropsihice	146
Tulburările de întrerupere	146
Modificările hematologice	147
Tulburările de vedere	149
Manifestările cutanate	150

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Tulburările urogenitale 150
Potențarea acțiunii alcoolului 151

Carbamazepina (Tegretol, Tegretal) 152

Tulburările digestive 152
Manifestările neuropsihice 153
Manifestările de întrerupere 155
Modificările hematologice 154
Manifestările cutanate 155
Tulburările sexuale 155

Acțiuni adverse ale medicației antiparkinsoniene 156
Generalități 156

Medicația cu acțiune predominant parasimpatico-litică 158

Manifestările digestive 158
Tulburările de vedere 161
Tulburările neuropsihice 163
Tulburările urinare 163
Tahifilaxia 164

Trihexifenidilul (Romparkin, Artan, Benzhexol, Pipanol, Parcopan, Ciclodol) 164

Tulburările digestive 165
Tulburările de vedere 166
Tulburările psihice 168

l-Dopa 170

Tulburările digestive 171
Manifestările cardiovasculare 172
Manifestările psihice 174
Manifestările neurologice 175
Manifestările hematologice 173
Tulburările respiratorii 179
Tulburările funcționale hepatice 179
Modificările funcționale renale 179

Amantadina 180

Manifestările digestive 182
Manifestările neuropsihice 183
Retenția hidrosalină 184
Tulburările vizuale 185
Tulburările urinare 185

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
Acțiuni adverse ale medicației antiseptice intestinale	187
Derivați halogenați ai hidroxichinoleinei	187
Chiniofon-ul (Yatren, Chinoxil, Dizentalina)	188
Tulburările digestive	189
Manifestările de iodism	190
Iodclorhidroxichina (Cifoform, Vioform)	190
Manifestările digestive	191
Tulburările funcționale tiroidiene	192
Mexaform-ul	193
Tulburările cardiovasculare	194
Tulburările în sfera uro-genitală	195
Mexaze	195
Diiodhidroxichina (Diiodochin, Iodoxin)	196
Tulburările digestive	197
Hipertiroidia	197
Manifestările de iodism	197
Dicloroxichinaldina (Saprosan, Siosteran, Sterosan, Clorchinaldol)	198
Intestopan-ul	200
Manifestările de bromism	201
Ftalilsulfatiazolul (Sulfatalidină, Talilsulfatiazol, Ftalazol, Taleudron)	202
Tulburările digestive	203
Manifestările neuropsihice	204
Manifestările alergice	204
Manifestările hematologice	206
Tulburările renale	208
Salicilazosulfapiridina (Salazopirina, Azulfidin, Salazosulfapiridina)	209
Modificările hematologice	210
Manifestările neuropsihice	210
Manifestările alergice	211
Colorarea tegumentelor în albastru-violet	211
Neomicina (Negamicin, Neomycin)	212
Manifestările digestive	212
Modificarea florei microbiene intestinale	213
Acțiunea de tip curarizant	214
Tulburările funcționale renale	215
Alterarea funcției auditive	215
Manifestările alergice	215
Streptomicina	216

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Manifestările digestive 216
Manifestările alergice 217
Tulburările vestibulare și auditive 218

Colimicina (Colistin) 219
Manifestările alergice 220

Acțiuni adverse ale medicației antihelmintice 222

Extractul de ferigă (extractul de Filix mas) 222

Tulburările digestive 223
Tulburările neuropsihice 225
Tulburările respiratorii 226
Tulburările cardiovasculare 226
Tulburările vizuale 227
Tulburările funcționale uterine 228
Tulburările funcționale renale 228

Santonina (Santonină) 231

Tulburările digestive 232
Tulburările senzoriale 232
Tulburările funcționale renale 234
Tulburările neuropsihice 234

Sulful 236

Tulburările digestive 236
Foeterul 238

Hidrocarburile și derivații hidrogenați 239
Benzina 239
Tetraclorura de carbon 240

Hexilrezorcina 245

Tulburările digestive 246
Tulburările cardiovasculare 248
Tulburările funcționale renale 248
Manifestările alergice 249

Derivații de trifenilmetan 251

Violetul de gențiană (Oxiuran, Axuris, Gentigid, Viocid) 253

Tulburările digestive 255
Tulburările neuropsihice 256
Tulburările funcționale hepatice 256
Tulburările funcționale cardio-renale 257

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
Cristal-violetul	259
Fucsina bazică	260
Verdele malachit	260
Mepacrina (Atebrina, Acrihina, Quinacrina)	261
Tulburările digestive	262
Manifestările cutaneo-mucoase	263
Manifestările neuropsihice	264
Tulburările vizuale	265
Tulburările hematologice	265
Tulburările funcționale renale	266
Tulburările cardiovasculare	266
Derivații de piperazină	269
Piperazina (Nematocton, Antivermin, Hermorazin, Entefuge, Entacy)	269
Tulburările digestive	271
Manifestările alergice	272
Manifestările neurologice	272
Tulburările funcționale renale	274
Adipatul de piperazină	276
Difenil-acetatul de piperazină	276
Dilauratul de piperazină	276
Dietilcarbamazina (Hetrazan, Ditrazin, Notezin, Banocid)	277
Ditiazanina	279
Manifestările digestive	280
Tulburările funcționale renale	281
Derivați de pirviniu	282
Pamoatul de Pirviniu (Vermigal, Povan, Molevac)	282
Tulburările digestive	283
Derivați de salicilamidă	285
Niclosamidul (Niclosamid, Yomesan, Fenasal, Vermitin, Radeverm, Tremendin)	285
Uleiurile eterice	289
Uleiul de eucalipt	290
Alium Sativum (usturoiul)	290
Uleiul de mentă	291
Uleiul de tanacet	291
Semen Cucurbite pepo (semințele de dovleac)	292
Timolul (Thymus vulgaris — cimbru)	294
Manifestările digestive	294

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Manifestările neuropsihice 295
Tulburările cardiovasculare 296
Modificările urinare 297
Tulburările respiratorii 298
Tulburările auditive 298
Fenotiazina 300
Manifestările digestive 302
Tulburările urinare 303
Tulburările hematologice 303
Tulburările neurologice 304

Acţiuni adverse ale medicaţiei antiamibiene şi antitrichomoniazice 307

Emetina 307
Tulburările digestive 308
Manifestările neuromusculare 308
Tulburările cardiovasculare 309
Acţiunea iritantă locală 311

Derivaţi de nitroimidazol 312

Metronidazolul (Flagyl) 312
Manifestările digestive 313
Manifestările alergice 314
Tulburările vizuale 315
Tulburările nervoase 315
Modificările hematologice 315
Modificările urinare 316

Acţiuni adverse ale substanţelor antimalarice de sinteză 318

Manifestările digestive 319
Manifestările cutaneomucoase 321
Manifestările neuropsihice 324
Tulburările senzoriale 326
Modificările hematologice 327
Methemoglobinemia 327
Anemiile 328
Anemia hemolitică acută 329
Anemia megaloblastică 334
Anemia hiporegenerativă-aregenerativă 335
Leucopenia 336
Trombocitopenia 336
Hemoglobinuria 337
Porfirinuria 337

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
Tulburările funcționale renale	338
Tulburările cardiovasculare	339
Acțiuni adverse ale medicației enzimatice	341
Hialuronidaza (Tilase, Hiason)	341
Generalități	341
Manifestările alergice	344
Tripsina și chimotripsina	345
Manifestările alergice	346
Manifestările cardiovasculare	347
Tulburările hemoragipare	348
Acțiuni adverse ale substanțelor de contrast radiologic	351
Substanțele organoiodate	351
Derivați monoiodați	351
Iodhipuratul de sodiu (Hipuran)	351
Metiodalul sodic (Sklodan)	352
Derivați diiodați	352
Feniodolul (Coletrast, Biliselectan, Priodax, acid iodoalfionic)	352
Iodpiracetatul (Diodrast)	352
Iodmetamatul de sodiu (Neo-iopax)	353
Derivați triiodați	353
Acidul iopanoic (acid iodopanoic, Telepac)	353
Acidul iofenic (Terodax) *și Bunamiodilul* (Orablix)	353
Razebil (Osbil)	353
Adipiodona (Pobilan, Biligrafin, Endocistobil, Iodipoxid, Iodipamidă)	354
Acetrizoatul de sodiu (Opagraf, Orocon)	354
Amidotrizoatul (Odiston, Uromiro, Urografin, Diatrizoat)	354
Derivați tetraiodați	355
Iodftaleina (Iodeicon)	356
Lipiodolul	356
Generalități	357
Manifestările cardiovasculare	359
Colapsul	361
Conduită terapeutică	368
Manifestările alergice	368
Manifestările respiratorii	370
Tulburările digestive	370
Manifestările nervoase	371
Tulburările funcționale tiroidiene	372
Sulfatul de bariu	374
Întîrzierea tranzitului intestinal	375
Bibliografie selectivă	377
Index	

Scanned with OKEN Scanner

Medicația a apărut o dată cu omul și s-a dezvoltat, diversificîndu-se, în același timp cu treptele pe care acesta le-a parcurs în lungul drum al progresului său.

PREFAȚĂ

Acțiunile adverse ale medicamentelor — cunoscute și ca efecte secundare, efecte nedorite, reacții sau acțiuni negative medicamentoase — au în prezent o importanță considerabilă. Terapeutica modernă este pusă în situația de a face față tot mai acut riscurilor pe care le implică utilizarea nejudicioasă sau abuzivă a medicamentelor, datorită în special introducerii continue în arsenalul terapeutic a numeroase substanțe deosebit de active, dar în același timp dotate cu un crescut potențial toxicologic.

Acest aspect al medicației moderne constituie actualmente obiectul unei permanente atenții a specialiștilor din toată lumea asupra tipului și incidenței acțiunilor adverse, a posibilităților și modalităților de neutralizare sau evitare a acestora, asupra sesizării lor cît mai precoce.

Încercarea trecerii în revistă a efectelor secundare ale medicamentelor este, cel puțin teoretic, limitată de posibilitatea restrînsă de a urmări, gradat și sistematic, pe calea unei metodologii de abordare și tratare comune, zeci de mii de preparate și substanțe medicamentoase, număr, de altfel, în continuă creștere.

Aproximativ 90% din medicamentele utilizate în prezent s-au realizat în generația noastră, mai ales în ultimele decenii, fapt ce se înscrie pe linia tumultuosului progres al științei din această perioadă, în diferite domenii. Acest fenomen a avut un rol important în răsturnarea cauzelor de deces, în eradicarea unor boli, în schimbarea structurii morbidității și a reprezentat un factor de seamă în creșterea securității omului și familiei.

De aceea, ținem, de la început, să precizăm că în mod absolut evident medicamentele sînt indispensabile și este dificil de găsit

Scanned with OKEN Scanner

formulări atît de plastice sau cuvinte suficient de expresive care să desemneze influența deosebit de favorabilă exercitată de către ele asupra dinamicii evolutive a morbidității din lumea contemporană, asupra prelungirii duratei medii de viață.

Acest proces, cu numeroasele sale rezultate deosebit de remarcabile, nu a fost lipsit însă de riscuri, mai ales datorită graniței fragile dintre locul unde se termină eficacitatea unui medicament și acela de unde pornesc efectele sale adverse, fenomene contrare funcțiilor, uneori vitale, ale organismului viu. Cu toate că domeniul cercetărilor experimentului de laborator și clinic privind acțiunea unor substanțe medicamentoase sau auxiliare s-a lărgit atît de mult, cu relativ puține excepții, nu se pot urmări în totalitate transformările metabolice survenite în organism pentru aceste structuri, uneori specifice, și nu dispunem, cel puțin deocamdată, de tehnici de evaluare, general reproductibile, a toxicității potențiale a agenților chimici.

Cercetări sistematice efectuate prin metode complexe în experiment pe animal, în legătură cu stabilirea prealabilă a gradului de toxicitate, a locului și modului de acțiune pentru unii factori terapeutici medicamentoși, nu au putut fi aplicate organismului uman, ceea ce a favorizat emiterea unor teorii neconsistente în unele cazuri, cu argumente și contraargumente neconvingătoare.

Chiar farmacocinetica unor substanțe, pornind de la doza de aport — resorbție, transport, difuziune, metabolizare, efect farmacodinamic, remanență — și pînă la condițiile de eliminare, nu este suficient de clar precizată.

Din această cauză, în unele împrejurări — din păcate nu rare — accidentele survenite după administrarea unui medicament au fost mai severe decît însăși boala pentru care a fost administrat.

La apariția acestor acțiuni adverse participă mecanisme incerte, dintre care nu lipsite de importanță sînt cele alergice, anafilactice, idiosincrazice, capacitatea histaminoliberatoare, blocarea diferitelor sisteme enzimatice, deprimarea bruscă și brutală a sistemului nervos vegetativ etc.

Depășirea dozei admise pentru o administrare sau pentru 24 de ore, eventual pentru o cură terapeutică, ca și lipsa unui discernămînt clinic, generat de graba deciziei, lipsa de experiență și de documentare, selecționarea nediferențiată a cazurilor, insuficienta cu-

Scanned with OKEN Scanner

noaștere a domeniului de risc, au fost tot atîtea cauze care au creat imperfecțiuni în asigurarea unei terapeutici de înaltă calitate.

Majoritatea acțiunilor adverse medicamentoase se remit spontan după administrarea primei doze sau prezintă o intensitate sub limita unei perceptibilități alarmante. Uneori, acestea sînt de o gravitate extremă, datorită mai ales unei insuficiente investigații a sensibilității organismului față de preparatul folosit. Testarea sensibilității ar constitui, cel puțin principial, o conduită obligatorie în terapeutica medicamentoasă, dar nici ea nu poate fi considerată general valabilă, constant reproductibilă, unele incidente sau accidente putînd surveni chiar în condițiile unor teste de control negative.

De cele mai multe ori, pentru afirmarea certă a caracterelor inofensiv și eficace *a acționat timpul, care a validat pentru uzul clinic destul de puține preparate. De altfel, viața medie a unui medicament nou este surprinzător de scurtă, cu toate că nașterea sa este zgomotoasă, cu publicitate largă, cu prezentări repetate și ample. În schimb, dispariția acestuia se desfășoară pe calea unei morți liniștite, aproape neobservate — atît de medici, cît și de bolnavi.*

Fără îndoială că este întru totul justificată tendința actuală de obținere a unui echilibru stabil între difuzarea cît mai repede pe piață a unui medicament și asigurarea inocuității și eficacității sale. Dar acesta nu se poate realiza fără un echilibru între informațiile asupra efectelor secundare și contraindicațiile care trebuie scoase în evidență în mod adecvat și prezentate într-o strînsă și rațională asociere cu informațiile privitoare la eficacitate.

În acest sens, se poate considera că o prezentare farmacologică a efectelor secundare are avantajul că favorizează stabilirea relațiilor dintre efectul terapeutic și cel advers, ca o expresie a interferenței acestor două tipuri de acțiuni. Se pot înțelege astfel efectele adverse care însoțesc acțiunea terapeutică, acelea care survin ca o exagerare a acesteia din urmă, datorită unei supradozări absolute sau relative, ca rezultat al unui defect farmacocinetic ce poate conduce la concentrarea, tisulară sau plasmatică, excesivă a substanței sau ca o consecință a unui răspuns anormal din partea organului efector.

Aceasta a încercat să fie și optica prezentei lucrări, menită să prezinte acțiunile adverse ale unor grupuri de substanțe medica-

Scanned with OKEN Scanner

mentoase curent folosite în practica medicală și care se înscrie pe linia primelor două lucrări apărute: „Accidente medicamentoase" și „Efecte secundare ale medicamentelor".

Volumul de față încearcă să alcătuiască, împreună cu precedentele, o suită de prezentări integrate dinamic într-o concepție cît mai veridică de farmacologie experimentală și terapeutică clinică asupra efectelor adverse ale celor mai folosite medicamente, pe cît s-a putut mai gradat pe planul incidenței acestor acțiuni și severității lor, adesea conjugate.

Am dorit, ca medici care îngrijesc nemijlocit omul bolnav, să aducem o contribuție modestă pentru adoptarea unor criterii de utilizare a substanțelor medicamentoase, cît mai aproape de condițiile biologice specifice organismului uman, cu un coeficient chimioterapeutic crescut și cu efecte adverse minime sau nule.

Pornind de la o prezentare interpretativ-analitică a fenomenelor clinice întîlnite în cursul și ca urmare a administrării substanțelor medicamentoase și încercînd să obținem o sinteză selectivă a acestor procese, am urmărit, în aceste trei volume, efectele secundare ale: medicației antiinfecțioase, medicației cardiovasculare, medicației diuretice, terapiei cu corticoizi și ACTH, medicației digestive, medicației utilizate în patologia sîngelui, medicației anestezice locale, medicației imunosupresive, medicației antihistaminice (volumul „Accidente medicamentoase", 1969), medicației analgezice, antipiretice și antireumatice, medicației hormonale, medicației vasoconstrictoare, medicației aparatului respirator, medicației neurosedative, medicației antiserotoninice (volumul „Efecte secundare ale medicamentelor", 1970), medicației sistemului nervos central — analgezice stupefiante, antidepresive, excitante și analeptice centrale, antiepileptice, antiparkinsoniene —, medicației antiseptice intestinale, medicației antihelmintice, medicației antiamibiene și antitricomoniazice, medicației antimalarice de sinteză, medicației enzimatice, substanțelor organoiodate de contrast radiologic (volumul de față).

Preparatele medicamentoase prezentate în lucrare sînt folosite sau realizate în țară și figurează concomitent cu sinonimele celor mai cunoscute și uzitate medicamente străine.

Pentru unele substanțe sau preparate medicamentoase străine am ținut seama de nomenclatorul specialităților farmaceutice

Scanned with OKEN Scanner

aprobat de Ministerul Sănătății, dar am considerat necesar să expunem și acțiunile adverse ale unor medicamente, care, deși nu sînt folosite curent în țara noastră, se găsesc la noi fie în studiu — urmînd a fi incluse în funcție de demonstrarea eficacității lor —, fie sînt dotate cu efecte negative atît de importante, încît merită a fi semnalate.

Lucrarea de față, de altfel ca și cele precedente, a fost întocmită pe baza unei cît mai largi consultări a materialului bibliografic existent, a selecționării critice privind efectele secundare ale medicamentelor din literatura de specialitate românească și străină, a valoroasei experiențe, la patul bolnavului, a numeroși medici pe care am avut prilejul a o cunoaște și, în sfîrșit, a modestei noastre experiențe clinice.

Am încercat să adoptăm, în locul unui stil de prezentare descriptiv-narativ, o modalitate de exprimare — pe cît ne-a fost posibil — concisă și, sperăm, sobră, degajînd din numeroasele forme de manifestare clinică, ce adesea se asociază sau se interferează, pe acelea care, prin natura și semnificația lor patogenică, reflectă caracterul de urgență al gravității ce impune măsuri pe cît de hotărîte, pe atît de prompte.

Am dorit ca suita lucrărilor pe care volumul de față o încheie și care constituie obiectul unor preocupări mai vechi să se încadreze, dacă este posibil armonic, în problematica atît de complexă și de vastă a farmacovigilenței, preocupare de mare și permanent interes pentru ocrotirea omului și asigurarea unui cadru optim, cît mai individualizat, de terapie medicamentoasă.

Sperăm ca această lucrare să se înscrie cu titlul unei mici și modeste contribuții la efortul general întreprins pentru a se asigura o folosire rațională a arsenalului terapeutic actual, pentru a limita riscul terapeutic și pentru a evita accidentele produse de o medicație activă și, în general, cu o polivalență de efecte.

AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANALGEZICE STUPEFIANTE

MORFINA

(Morfină, Morfină-Atropină, Hexapon, Hidromorfon, Hidromorfon-Atropin, Hidromorfon-Scopolamin)

Folosită încă de mult timp în scop analgetic, morfina a constituit, pînă relativ recent, una dintre cele mai active substanțe capabile să suprime atît durerea, cît și reacțiile psihice care apar secundar durerii. În ultimul timp s-au obținut numeroși derivați, a căror acțiune se apropie ca intensitate de cea a morfinei, însă pericolul obișnuinței este minim sau chiar absent. Cu toate acestea, și astăzi se mai utilizează morfina, cînd arsenalul terapeutic analgetic este atît de bogat, ceea ce denotă că nu s-a reușit obținerea unei substanțe care să aibă acțiunea principală a morfinei, însă să fie lipsită de acțiunile nedorite ale acesteia.

Faptul că reacțiile psihice care însoțesc durerea — anxietatea, emoțiile, afectivitatea — sînt net influențate de morfină explică larga utilizare terapeutică și în prezent, a acesteia în arsenalul terapeutic modern, cu toate că două dintre efectele sale secundare — obișnuința și eufomania — constituie un pericol social.

Mecanismul prin care morfina diminuează sau suprimă durerea și reacțiile sale psiho-emoționale este complex ; astfel :

— crește pragul sensibilității dureroase ;

— interferează transmiterea impulsurilor dureroase în sistemul nervos central (în special la nivel talamo-cortical și chiar în sistemul reticular ascendent) ;

— împiedică procesul de sumare a excitațiilor subliminare.

Dar, pe lîngă aceste acțiuni dorite, morfina, prin suprimarea reacțiilor psihice care însoțesc durerea, afectează și procesele corticale responsabile de capacitatea discriminatorie — judecata și memoria. În condițiile administrării prelungite, aceste funcții corticale se alterează progresiv, ducînd la degradarea psihică a individului ; în cazul existenței

Scanned with OKEN Scanner

unui mare număr de astfel de indivizi care, pentru dureri fizice sau psihice, au uzat și abuzat de acest tip de medicație, se creează riscul producerii unui pericol social. Pe lîngă faptul că privează societatea de aportul activității lor fizice sau intelectuale, acești indivizi se pot deda la acte antisociale, pe lîngă posibilitatea formării de prozeliți.

Deosebit de utilă în terapeutică, mai ales pînă în urmă cu cîțiva ani, cînd arsenalul terapeutic analgetic era limitat, chiar în doze modeste și administrată o perioadă scurtă de timp, morfina poate induce unele acțiuni nedorite, dintre care unele destul de greu suportate de bolnavi. Astfel, pot apărea tulburări digestive, respiratorii, urinare, tulburări de vedere, manifestări cardiovasculare, neuropsihice, cutanate; cele mai grave însă sînt obișnuința, dependența psihică, manifestări de abstinență și eufomania.

Manifestările digestive sînt întîlnite cu frecvență foarte mare, sub o formă sau alta fiind semnalate la orice persoană care primește morfină.

Greturile și vărsăturile apar la scurt timp de la administrarea oricărui preparat pe bază de morfină (extract uscat sau concentrat de opiu, pulbere sau tinctură de opiu sau morfină ca atare). Frecvența acestui tip de manifestări digestive este mult mai mare în cazul folosirii pe cale orală a opiaceelor, în raport cu administrarea parenterală.

Mecanismul de producere a greturilor și vărsăturilor este mixt:

a) Stimularea centrului vomei din bulb. Într-adevăr stimularea zonei chemoreceptoare bulbare, declanșatoare a reflexului de vomă, se constată la doze mici și medii de morfină. Probabil că administrarea orală a diferitelor preparate care conțin acest alcaloid realizează, prin absorbție lentă, concentrații scăzute, care au acțiune de stimulare a acestor structuri bulbare. Calea parenterală, asigurînd concentrații mari de opiacee în sînge, are efect invers, de inhibare a centrului vomei. Această acțiune bifazică a morfinei asupra centrului bulbar al vomei, constituie unul dintre avantajele substanței, deoarece, fiind depășită prima fază, care constituie o supapă de siguranță și care putea crea o stare de repulsie față de medicament, bolnavii care au nevoie de această substanță pot utiliza în continuare morfina și chiar doze crescute, toleranța digestivă fiind mult mai bună.

b) Spasmul sfincterului piloric. Astfel, conținutul gastric nu mai poate fi evacuat în sens fiziologic, motilitatea gastrică ducînd la eliminarea prin vărsături a sucului gastric și a alimentelor sau a resturilor alimentare.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel, și alte sfincțere digestive sînt contractate sub influența morfinei. Sfincterul Oddi răspunde prin spasm puternic, cu creșterea consecutivă a presiunii în căile biliare și cu retenția sucului pancreatic. Pentru această acțiune, morfina se folosește în cazul examinării radiologice a căilor biliare.

Asocierea unei cantități mici de atropină (0,5—1 mg) la morfină diminuează sau chiar suprimă spasmul piloric, ceea ce a dus chiar la prepararea unor produse industriale reprezentînd asocierea morfină + atropină, care sînt de preferat în utilizarea terapeutică, dacă nu există contraindicații ale acesteia din urmă.

Întîrzierea tranzitului intestinal este poate mai frecvent întîlnită decît grețurile și vărsăturile, dar, nefiind în toate cazurile supărătoare, poate trece necorelată cu acest tratament. Bolnavii care primesc preparate pe bază de morfină se constipă, ca urmare a trei acțiuni ale morfinei, și anume :

— scăderea secrețiilor digestive (salivară, gastrică, pancreatică, intestinală), ceea ce are drept urmare suprimarea unuia dintre excitanții fiziologici ai peristaltismului intestinal — distensia pereților de către conținutul intestinal ;

— creșterea tonusului musculaturii netede a intestinului gros, undele peristaltice devenind astfel insuficiente pentru a putea determina progresiunea conținutului intestinal, ca urmare a hipertoniei fibrelor musculare netede ;

— diminuarea, pînă la suprimare, a reflexului de defecație, printr-un mecanism central nervos.

Acțiunea de încetinire a tranzitului intestinal este evidentă chiar la doze mici de morfină ; astfel, doza de 10—20 mg este capabilă să întîrzie evacuarea substanței baritate din stomac în colon, pînă aproape de trei ori (de la 13—14 ore, cît este în mod normal, pînă la 40 de ore).

Senzația de sete este uneori supărătoare pentru bolnav, uscăciunea mucoasei bucale necesitînd ingerarea repetată de apă, în cantități care pot depăși pe cele fiziologice. Aceasta se datorește scăderii secreției salivare pe care o produce morfina încă de la primele administrări și chiar la doze mici. În cazul asocierii de atropină, printr-un mecanism parasimpaticolitic, secreția salivară este și mai mult inhibată, ceea ce poate crea o senzație de disconfort prin tulburări de deglutiție și disfonia pe care le produce lipsa unei cantități suficiente de salivă.

Scanned with OKEN Scanner

La fel și în cazul tranzitului intestinal, atropina, asociată morfinei în vederea evitării spasmului piloric, poate avea același rezultat — accentuarea constipației —, prin efectul său antisecretor și prin diminuarea activității contractile intestinale.

Tulburările respiratorii sînt întotdeauna prezente, chiar la dozele mici de morfină, însă numai rareori sînt percepute de bolnav și sesizate de către medic. La persoanele cu funcție respiratorie normală, *deprimarea respiratorie* pe care o produce morfina nu determină tulburări, deoarece *scăderea frecvenței respiratorii* este compensată de creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, ceea ce face ca debitul respirator pe minut să rămînă nemodificat. Interesant este faptul că prima funcție afectată de morfină este cea respiratorie, la doze inferioare celor care produc analgezia (1—3 mg). La doze terapeutice sau la persoane cu diferite tulburări respiratorii, morfina produce *scăderea debitului respirator pe minut* cu 10 pînă la 15%. Sensibilitatea centrului respirator la excitantul său fiziologic — bioxidul de carbon — scade, ceea ce are ca urmare creșterea concentrației sale în sînge, modificare ce se ivește chiar înaintea scăderii frecvenței respiratorii.

Acțiunea deprimantă respiratorie pe care o exercită morfina are importanță, chiar în cazul administrării dozelor terapeutice, la bolnavii cu insuficiență respiratorie și la gravide în ultima perioadă a sarcinii. Datorită capacității substanței de a trece prin bariera feto-placentară, ea poate produce o deprimare respiratorie importantă la nou-născut, necesitînd manevre de reanimare susținută, în vederea preluării conducerii funcției respiratorii de către centrii bulbari.

Deoarece trece în lapte, morfina este contraindicată la femeile care alăptează, ferind astfel sugarul de o eventuală deprimare respiratorie.

Spasmul musculaturii bronșiolice constituie una dintre importantele acțiuni nedorite ale morfinei, care poate fi responsabilă de producerea unor accidente terapeutice grave, chiar mortale.

Într-adevăr, prin capacitatea substanței de a elibera histamină endogenă, ce creează posibilitatea apariției unor tulburări induse de creșterea cantității de histamină. Dacă vasodilatația, tahicardia și stimularea secreției glandelor exocrine sînt puțin importante, în schimb, bronșiolospasmul determină tulburări respiratorii caracterizate prin dificultate în eliminarea aerului din plămîni — dispnee de tip expirator. La persoanele cu bronșită cronică, la cele cu manifestări astmatiforme sau la astmatici, acțiunea histaminoliberatoare a morfinei este foarte evidentă, putînd

Scanned with OKEN Scanner

declanșa accese bronșiolospastice, accentuînd astfel obstrucția preexistentă a arborelui bronșic. S-au citat cazuri de exitus la astmatici la care s-a administrat morfină, considerîndu-se dispneea ca expresie a insuficienței acute ventriculare stîngi (astm cardiac), și nu a bronșiolospasmului (astm bronșic). Acest fapt a condus la contraindicarea morfinei la bolnavii astmatici, ca și la cei cu bronhopneumopatii cronice obstructive nespecifice.

Tulburările urinare pot apărea, uneori, la persoanele care utilizează morfină sau orice derivat al acesteia, ca urmare a spasmului sfincterului vezical. În schimb, asupra musculaturii ureterelor substanța produce creșterea frecvenței și amplitudinii contracțiilor.

Spasmul sfincterian vezical se manifestă pe plan clinic prin întîrzierea micțiunii, bolnavii fiind nevoiți să facă apel și la musculatura abdominală pentru învingerea obstacolului realizat de sfincterul contractat. La persoanele purtătoare de adenom de prostată, se mai adaugă și rezistența pe care o opune jetului urinar adenomul periureteral.

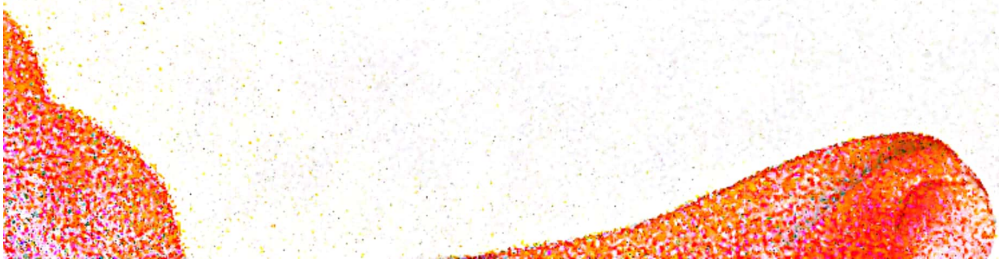
Medicația parasimpaticomimetică (acetilcolină, prostigmină, Neozerină, Miostin) este capabilă să reechilibreze activitatea contractilă a vezicii urinare și să ducă la suprimarea tulburărilor urinare.

Tulburările cardiovasculare sînt întîlnite în general după administrarea intravenoasă a morfinei, situație în care concentrațiile sanguine mari pot exercita o acțiune deprimantă asupra centrilor vasomotori bulbari. Dacă în condițiile respectării repausului la pat nu se produc modificări tensionale importante, în schimb în ortostatism presiunea sanguină poate scădea cu 20—40 mmHg. Dozele mari, introduse rapid în circulația generală, pot produce scădere tensională chiar în clinostatism, ca urmare a deprimării marcate a centrilor vasomotori ; uneori, deprimarea poate fi atît de accentuată, încît determină prăbușirea tensiunii, cu instalarea colapsului. În parte prin mecanism central, în parte prin acțiune directă, se produce deprimarea miocardică, care poate agrava celelalte tulburări cardiovasculare, adăugînd colapsului și o componentă cardiogenă.

Manifestările cutanate constituie fie expresia acțiunii proprii a morfinei — *creșterea cantității de secreție sudorală* —, fie a histaminei eliberate de morfină — *erupțiile cutanate.*

Hipersudorația reprezintă manifestarea clinică a vasodilatației periferice pe care o produce morfina.

Erupțiile cutanate — papuloase, urticariene, pruriginoase — apar în general, la scurt interval de la administrarea morfinei și dispar după



Scanned with OKEN Scanner

cîteva ore, în mod spontan. Pot fi supărătoare prin pruritul pe care-l produc, împiedicînd bolnavul să se odihnească ; se folosește în aceste cazuri mentolul, sub formă de alcool mentolat sau de talc mentolat, care diminuează senzația neplăcută.

Manifestările neuropsihice sînt uneori destul de greu suportate de bolnav, ceea ce face ca unele persoane să refuze administrarea, în continuare, a morfinei. Astfel, cea mai frecventă este *cefaleea*, care, în general, nu cedează la medicația analgetică obișnuită. Aceasta este produsă prin acțiunea directă a alcaloidului asupra creierului dar, în parte este și consecința creșterii presiunii lichidului cefalorahidian pe care o produce substanța.

La doze mari și după administrări repetate apar, uneori, *tremurături ale extremităților și incoordonare motorie*, care pot împiedica desfășurarea activității curente a bolnavului. Fără a se cunoaște prea bine mecanismul de producere a acestor tulburări neuropsihice, au fost emise unele ipoteze care gravitează în jurul proceselor colinergice și adrenergice, dar care nu au o exprimare clară. Dacă în aceste cazuri sînt puțin importante, ele dispărînd la scurt timp de la suprimarea administrării morfinei, în schimb, în situațiile în care această suprimare se face brusc, după o lungă perioadă de tratament, atunci intensitatea acestor tulburări este foarte mare, mergînd de la *tulburări de comportament, agitație psihomotorie*, pînă la *acte antisociale* (furturi, violențe, crime). Este sigur că manifestările neuropsihice care apar în urma administrării morfinei (nu în urma suprimării ei) sînt în funcție și de tipul de sistem nervos, și de tipul activității nervoase superioare ; la persoanele echilibrate, acestea fie că nu apar, fie că sînt de mică importanță, fără ca să necesite măsuri deosebite de contracarare a lor.

Modificările pupilare sînt mai puțin importante atît sub aspectul toxicologic, cît mai ales sub acela al valorii lor diagnostice.

La marea majoritate a persoanelor care primesc morfină sau derivate ale acesteia se produce *mioză*, ca urmare a acțiunii stimulante pe care morfina o exercită asupra nucleului oculomotor (sau, mai corect, asupra nucleului Edinger-Westphal din mezencefal). Printre alte semne caracteristice intoxicației cronice cu morfină, pe baza cărora se poate bănui existența morfinomaniei, mioza ocupă un loc principal. Fiind puțin supărătoare pentru bolnav, poate trece nesesizată sau necorelată cu administrarea morfinei. În puține cazuri, bolnavii pot reacționa prin *midriază*, în special cei la care manifestările neuropsihice sînt de tip sti-

Scanned with OKEN Scanner

mulant, și nu deprimant. În aceste situații se pot produce *tulburări de vedere* — consecința imposibilității sau dificultății de acomodare la lumină ; acestea pot conduce la îngreuierea desfășurării activității profesionale a bolnavului.

Asupra tensiunii intraoculare, morfina are o acțiune de scădere a acesteia, prin mioza pe care o produce. Numai la persoanele care răspund prin midriază și care primesc timp îndelungat morfină se poate produce creșterea presiunii intraoculare. Aceasta însă nu este periculoasă, deoarece este de mică importanță, iar în condițiile administrării ocazionale a morfinei este spontan reversibilă.

Obișnuința constituie unul dintre principalele dezavantaje ale utilizării morfinei ; ea apare după utilizarea cronică și a unor doze mari de substanță. Pentru obținerea aceluiași efect terapeutic (respectiv analgetic), bolnavul este nevoit să crească doza, putînd ajunge astfel la doze de multe ori mortale pentru o persoană care nu primit niciodată morfină. Se citează cazul unui morfinoman care a primit 2 g morfină intravenos, fără nici un inconvenient ; de asemenea mai este menționat un altul care tolera perfect 5 g morfină/zi.

Cu toate acestea, obișnuința nu afectează în mod egal toate acțiunile morfinei. Sînt astfel interesate acțiunea analgetică și cea stupefiantă, pe cînd acțiunile oculară (mioza) și intestinală (constipația) persistă. Aceste particularități farmacodinamice explică necesitatea creșterii dozei de morfină pentru sedarea durerilor cronice (aspectul util), dar și pentru asigurarea stării de euforie, de stupefiere (aspectul responsabil de instalarea eufomaniei). Datorită faptului că toleranța medicamentoasă nu se instalează pentru toate acțiunile morfinei și ca urmare a modificărilor pupilare și intestinale, morfinomanii sau bolnavii la care se administrează timp îndelungat morfină sînt miotici și constipați cronic.

Mecanismul creșterii toleranței, al producerii obișnuinței, este insuficient cunoscut. Recunoașterea procesului inducției enzimatice ca fiind mecanismul principal responsabil de inactivarea hepatică a multor substanțe medicamentoase a condus la interpretarea creșterii toleranței la morfină prin creșterea capacității funcționale a microzomilor celulei hepatice de a o inactiva, în condițiile administrării sale repetate. Ar fi deci vorba în acest caz de un proces de autoinducție enzimatică. Totuși, acest mecanism nu este suficient pentru a explica creșterea selectivă a toleranței numai pentru anumite acțiuni.

Scanned with OKEN Scanner

O ipoteză veche, dar care se menține încă în actualitate, este cea care consideră că acțiunile excitante ale morfinei sînt mai puternice decît cele deprimante, ceea ce face ca acestea din urmă să mascheze, în parte, unele dintre efectele excitante. Administrarea repetată a substanței face ca efectele excitante reziduale să se sumeze, echilibrînd astfel acțiunile de tip deprimant. Întreruperea administrării morfinei strică acest echilibru, astfel încît acțiunile excitante, în special cele asupra sistemului nervos central, nu mai sînt contracarate sau mascate de cele de tip deprimant, apărînd astfel tulburările de abstinență.

Abstinența apare ca urmare a întreruperii bruște a administrării morfinei, la morfinomani sau la bolnavii care au urmat acest tratament timp îndelungat.

Primele manifestări clinice care atrag atenția asupra sindromului de abstinență sînt cele de tip excitant — *starea de neliniște, anxietate, agitație psihomotorie* —, care se instalează la circa 8—10 ore de la ultima administrare. Ulterior, apare *hipersecreția glandelor exocrine*, cele mai active fiind sudoripare, conjunctivale și ale căilor nazale ; ca urmare se produc *transpirații profuze, hipersecreție conjunctivală și nazală*, ceea ce poate conferi un aspect de coriză.

Mioza dispare, pupila reluîndu-și dimensiunile normale și reacționînd normal la lumină și distanță. Se produc *piloerecție* și *tresăriri musculare*, deseori dureroase. Temperatura corpului crește cu 0,5—1°, metabolismul bazal crește cu peste 15—20% față de valorile inițiale ; se produce hiperglicemie. Progresiv se instalează manifestările digestive (grețuri, vărsături, diaree și cele neuropsihice (hiperexcitabilitate neuromotorie, logoree, insomnie, halucinații) putîndu-se instala adevărate psihoze acute ; acestea au intensitatea maximă după 2—3 zile de abstinență — perioadă cînd bolnavii sînt capabili de acte antisociale (furturi, jafuri, crime), pentru a obține morfină ; uneori, se menționează chiar tentative de sinucidere. După această perioadă, intensitatea manifestărilor clinice ale sindromului de abstinență scade (după circa 5—6 zile), dispărînd complet însă după o perioadă mult mai îndelungată (de 4 pînă la 6 luni), de fapt cea mai critică fază, deoarece bolnavul poate relua administrarea morfinei, compromițînd astfel toată acțiunea de demorfinizare. Ca urmare a acestor constatări, se consideră, și pe drept cuvînt, că numai după depășirea perioadei de 6—7 luni de la consumul ultimei doze de morfină se poate vorbi de dezintoxicare ; după această

Scanned with OKEN Scanner

perioadă nu este exclusă reluarea toxicului, numărul celor care nu pot rezista tentativei morfinei fiind mult mai mic însă.

Dat fiind gravitatea sindromului de abstinență, în special a tulburărilor neuropsihice (care pot constitui un pericol social) și a celor cardiovasculare (colapsul putînd pune în pericol viața bolnavului), este recomandabil ca tratamentul eufomaniei morfinice să se efectueze numai în spital, sub strictă supraveghere medicală. În scop terapeutic se folosesc substanțe înrudite structural cu morfina, însă cu potențial euforizant mai redus decît aceasta ; în ultimul timp se utilizează, cu rezultate destul de bune, derivații barbiturici, substanțe hipnotice și chiar neuroleptice, în asociere cu substituenți ai morfinei în doze foarte mici.

Dat fiind starea de degradare psihică în care ajung morfinomanii, se impun măsuri energice, în vederea recuperării acestora și redării lor societății. Alterarea funcțiilor psihice importante (voința, autocontrolul etc.) face ca reușita dezintoxicării să nu fie în toate cazurile deplină, la prima ocazie de a intra în posesia toxicului morfinomanii putînd relua administrarea.

De aceea se impun măsuri de ordin profilactic, care să împiedice procurarea de morfină sau de derivați ai acesteia. În acest sens, legislația din numeroase țări prevede măsuri restrictive în ceea ce privește procurarea și folosirea opiaceelor, măsuri coordonate de un organism special al Organizației Mondiale a Sănătății. Problema este atît de importantă, încît s-au luat măsuri drastice în vederea trecerii sub controlul statului a cultivării, prelucrării și comercializării plantelor ale căror principii active sînt capabile să inducă eufomania.

În țara noastră, legislația sanitară foarte severă pe această linie face imposibilă apariția morfinomaniei ca fenomen social, utilizarea morfinei fiind rezervată aproape exclusiv, cazurilor irecuperabile (neoplasme, forme hiperalgice rezistente la alte substanțe analgetice, iar folosirea sa în alte situații (edem pulmonar acut, accese prelungite de angor, colici renale etc.) fiind tot mai mult limitată prin înlocuirea cu derivați sintetici lipsiți de efect euforizant.

Pericolul eufomaniei morfinice se extinde și asupra nou-născuților ale căror mame au primit în ultima perioadă a sarcinii preparate pe bază de morfină. La aceștia, pe lîngă deprimarea respiratorie constatată imediat la naștere, cînd copilul nu-și reia spontan activitatea respiratorie, pot apărea convulsii, care pot conduce la exitus.

Scanned with OKEN Scanner

Deosebit de utilă în terapeutică, pentru suprimarea durerilor de intensitate mare — fiind încă și în prezent cea mai activă substanță analgetică —, morfina este din ce în ce mai puțin utilizată, dat fiind riscul morfinomaniei.

Acest pericol, care a luat pe plan mondial un aspect social, impune măsuri severe în ceea ce privește producerea și utilizarea preparatelor pe bază de opiu, pentru a face imposibilă folosirea lor în scopuri nemedicale, respectiv pentru producerea stării de euforie, de evadare din realitatea cotidiană. Pe această linie, legislația sanitară a țării noastre a venit, cu mult înainte de a se trage semnalul de alarmă, în întîmpinarea acestor deziderate sociale, făcînd imposibilă apariția eufomaniei nu numai ca fenomen social, ci și a cazurilor izolate.

PETIDINA

(Meperidina, Mialgin, Dolantin, Dolosal)

Înrudirea structurală cu morfina conferă petidinei importante acțiuni asupra sistemului nervos central, pentru care substanța a fost introdusă în arsenalul terapeutic și datorită cărora se mai menține încă, cu toate că în materie de medicație psihotropă chimia de sinteză s-a dovedit foarte darnică. Dezavantajele majore ale morfinei — eufomania, sindromul de abstinență, toleranța, cu toate că prezintă o intensitate mai mică, ele sînt întîlnite și în cazul petidinei ; din acest motiv, substanța este supusă restricțiilor în prescriere și utilizare, înscriindu-se între substanțele cu regim de stupefiante.

Acțiunea petidinei asupra sistemului nervos central este de același tip cu cea a morfinei, însă cu unele particularități farmacodinamice și anume :

— durata scurtă a acțiunii — circa 3 ore — ceea ce face necesară repetarea a noi doze, la interval destul de scurt ;

— locul mai limitat la nivelul axului cerebrospinal al acțiunii analgezice, în comparație cu morfina ;

— este de aproximativ 10 ori mai puțin activă ca analgezic și sedativ nervos decît morfina, fapt care obligă la folosirea unei doze de petidină de 10 ori mai mari decît cea de morfină, pentru obținerea aceluiași efect.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre avantajele petidinei față de morfină și care conferă acesteia superioritate în utilizarea terapeutică menționăm :

— capacitatea mai redusă de a induce eufomanie ;

— lipsa acțiunii deprimante respiratorii ;

— intensitatea redusă a acțiunii histaminoliberatoare, ceea ce face ca petidina nu numai să nu fie contraindicată, ci să își găsească indicația în unele forme de astm bronșic în care medicația antiastmatică modernă s-a dovedit ineficientă.

Utilizarea terapeutică a petidinei este grevată de numeroase efecte secundare nedorite, unele conferite de asemănarea structurală cu morfina — și anume cele mai grave sub aspectul implicațiilor sociale : obișnuință, toleranță, eufomanie — și altele imputabile apartenenței petidinei la structura atropinei ; acestea din urmă sînt variabile ca frecvență și intensitate de la un individ la altul și nu contribuie la alterarea personalității.

Dintre cele mai importante acțiuni nedorite ale petidinei care impun prudență sau chiar contraindică utilizarea sa în multe situații, enumerăm : tulburările digestive, cardiovasculare, manifestările neuropsihice, respiratorii, tulburările de vedere și labirintice, manifestări din partea aparatului urinar, manifestări cutante, eufomania, toleranța și sindromul de abstinență.

Tulburările digestive sînt întîlnite rar în practică, în condițiile administrării dozelor mici și ocazional, însă pot fi destul de supărătoare în situațiile în care petidina se administrează în mod repetat. În această ultimă modalitate terapeutică se pot produce grețuri, vărsături, modificări ale tranzitului intestinal, senzația de uscăciune a mucoasei bucale, colici biliare.

Grețurile și vărsăturile se produc, uneori, după primele administrări, iar alteori acestea apar după repetarea dozelor de petidină. Mecanismul de producere a grețurilor și vărsăturilor este complex, la realizarea lor participînd :

— scăderea secreției gastrice pe care o produce petidina prin mecanism parasimpaticolitic ;

— creșterea tonusului musculaturii sfincteriene pilorice, printr-un mecanism comun cu cel al morfinei ;

— scăderea excitabilității aparatului labirintic — acțiune proprie petidinei ;

— stimularea centrului bulbar al vomei prin mecanism morfinic, însă de intensitate mai mică prin comparație cu aceasta.

Modificările tranzitului intestinal sînt de mică intensitate, mult mai puțin importante decît cele produse de morfină ; aceasta, deoarece acțiunea de tip morfinic asupra peristaltismului este contracarată, în parte, de efectele de tip parasimpaticolitic ale petidinei.

Cercetările experimentale, efectuate pe animal, ca și cele din clinica umană au evidențiat lipsa oricărei acțiuni a petidinei asupra motilității intestinului gros. În schimb, asupra motilității și tonusului musculaturii netede a intestinului subțire, petidina are același tip de acțiune ca și morfina, însă de intensitate mult mai mică. Astfel, sub acțiunea acestei substanțe, contracțiile de înaintare, ca și cele segmentare sînt diminuate, pe acest fond apărînd spasme intermitente și creșteri bruște ale tonusului musculaturii. Ca urmare, tranzitul intestinal este puțin modificat, numai în situațiile utilizării cronice a petidinei bolnavii prezentînd întîrzierea tranzitului intestinal ; cum acești bolnavi au scaun spontan la 2 sau chiar la 3 zile, acest efect nedorit al petidinei poate trece neobservat și nesesizat.

Dat fiind frecvența scăzută și importanța redusă a acțiunii constipante, petidina nu este folosită în tratamentul diareelor, așa cum se întîmplă cu morfina.

Senzația de uscăciune a mucoasei bucale poate apărea de la primele administrări ale substanței, constituind expresia clinică a acțiunii parasimpaticolitice a petidinei, acțiune moștenită de la atropină. Scăderea secreției salivare a glandelor parotide, sublinguale și submaxilare, creează o senzație neplăcută, cu jenă la deglutiție și chiar la fonație. Pentru a evita această senzație neplăcută bolnavii fie că își umectează în mod repetat mucoasa bucală, bînd cantități mici de apă, fie că folosesc gumă de mestecat, care stimulează secreția glandelor salivare inhibată de petidină.

Colicile biliare, relativ frecvent întîlnite la persoanele care primesc petidină, indiferent de numărul de administrări, se datoresc spasmului sfincterului Oddi pe care-l produce această substanță. Prin acțiunea spastică pe care o are petidina, de intensitate asemănătoare morfinei, poate crește atît de mult presiunea în canalul coledoc, încît să determine adevărate colici biliare. Acestea pot fi contracarate prin substanțe antispastice de tip musculotrop : nitrit de amil — pe cale inhalatorie, nitro-

Scanned with OKEN Scanner

glicerină — sublingual, derivați de teofilină — injectați intravenos, papaverină — intramuscular sau pe cale intravenoasă.

Manifestările digestive care apar ca acțiuni adverse în cursul administrării petidinei sînt rezultanta acțiunilor de tip morfinic și de tip atropinic pe care le are petidina, ca o consecință a asemănării structurale cu cele două substanțe, mult diferite din punct de vedere farmacodinamic.

Pentru evitarea sau neutralizarea greșturilor și a vărsăturilor se pot folosi substanțe antiemetice cu acțiune centrală (metoclopramida (Primperan), proclorperazina (Emetiral, Stemetil) sau poțiuni calmante gastrice, care, pe lîngă diferitele ape aromate, conțin și un anestezic local (anestezină, stovaină etc.).

Pentru readucerea la normal a tranzitului intestinal, atunci cînd acesta are tendința la încetinire, se poate face apel la medicația purgativă de tip antrachinonic (Cortelax) sau uleios (ulei de parafină sau de ricin, în doză de 30 g).

Tulburările cardiovasculare apar, în special, în cazul administrării petidinei pe cale intravenoasă, rareori ele producîndu-se și în situația în care se folosește calea intramusculară.

Vasodilatația constituie mai mult un incident terapeutic, deoarece în cele mai multe cazuri ea nu are repercusiuni de ordin general. Ea se exteriorizează prin înroșirea feței și senzația de căldură localizată la față sau în diferite regiuni ale corpului.

Mecanismul prin care petidina produce vasodilatație este asemănător cu al morfinei, în ambele cazuri fiind vorba de capacitatea histaminoliberatoare a acestor substanțe.

Prin eliberarea în mod brusc în circulația generală a unor cantități de histamină superioare celor fiziologice, vor deveni evidente acțiunile histaminei, dintre care acțiunile arteriolo- și capilarodilatatoare sînt cele mai ușor de sesizat. Dar durata acțiunii histaminoliberatoare fiind limitată (în general, 10—20 de minute), vasodilatația dispare spontan în circa jumătate de oră ; deoarece nu afectează presiunea generală și nu induce modificări hemodinamice, vasodilatația produsă de petidină nu necesită măsuri profilactice sau curative deosebite.

Hipotensiunea ortostatică constituie un accident terapeutic de care trebuie să se țină seama în terapeutică deoarece poate avea repercusiuni serioase de ordin hemodinamic. Într-adevăr, în special după administrarea intravenoasă a petidinei, valorile tensionale pot marca scăderi îngrijoră-

Scanned with OKEN Scanner

toare, sub nivelul presiunii necesare irigării centrilor cerebrali ; aceasta face ca la schimbarea poziției și la trecerea din clino- în ortostatism să se producă *lipotimii* și, în cazurile grave, chiar *colaps*.

La instalarea hipotensiunii ortostatice participă :

— vasodilatația produsă ca urmare a eliberării de histamină ;

— deprimarea activității centrilor circulatori bulbari ;

— scăderea capacității centrilor corticali de a se adapta condițiilor de *stress* circulator produs prin trecerea bruscă de la poziția clinostatică la cea ortostatică.

Pentru prevenirea acestui tip de accident terapeutic, este recomandabil a se evita administrarea petidinei pe cale intravenoasă ; în cazurile în care această cale este obligatorie, atunci injectarea trebuie făcută lent și bolnavul să respecte clinostatismul încă 20—30 de minute după administrare. Dacă totuși se produc modificări tensionale importante în ortostatism, este prudent ca bolnavul să fie așezat în pat, poziția clinostatică putînd duce la dispariția manifestărilor clinice și la revenirea la normal a valorilor tensionale.

În cazurile grave, cu colaps circulator, trebuie instituită terapia vasoactivă (noradrenalină, Hidrocortizon) pe cale intravenoasă, în perfuzie lentă.

Pentru evitarea accidentelor terapeutice cardiovasculare pe care le poate produce petidina, este recomandabil să se evite administrarea substanței pe cale intravenoasă sau, cînd aceasta nu este posibil, injectarea să se facă lent, bolnavul fiind în decubit, poziție pe care trebuie s-o respecte încă 1—3 ore de la injectare. De altfel, respectarea clinostatismului timp de 1—3 ore constituie o măsură de prevedere menită să scadă incidența tulburărilor cardiovasculare, chiar și după administrarea intramusculară a petidinei (măsura este valabilă chiar și în cazul folosirii căii orale).

Manifestările neuropsihice constituie unele dintre cele mai importante acțiuni adverse ale petidinei, de care trebuie să se țină seama întotdeauna, ele impunînd în multe cazuri modificarea schemei terapeutice sau a posologiei. Incidența și intensitatea acestor tulburări sînt mult mai mari în condițiile tratamentului ambulatoriu decît în cazul spitalizării, constatare care obligă — dacă nu exclusiv, cel puțin la începutul tratamentului — la administrarea substanței în spital și urmărirea, timp de cîteva zile, a modificărilor neuropsihice pe care le induce petidina.

Scanned with OKEN Scanner

După un interval variabil de la instituirea tratamentului cu petidină (1—3, pînă la 10—14 zile), bolnavii se plîng de *senzația de disconfort general*, sînt irascibili, au o *stare cvasipermanentă de anxietate, se sperie și tresar* la cele mai nesemnificative excitații din mediul înconjurător, au *senzația generală de nesiguranță*. În situația în care se folosesc doze mari și repetate, bolnavii prezintă *tremurături, incoordonare a mișcărilor, dezorientare temporo-spațială, convulsii*.

Examenul obiectiv al acestor bolnavi evidențiază hiperreflectivitate osteotendinoasă, iar cercetarea activității electrice a creierului atestă existența unor modificări electroencefalografice de tip activitate electrică lentă ; în cazul bolnavilor cu convulsii, modificările electrice sînt de tip iritativ.

În cazuri grave, bolnavii respectivi au halucinații vizuale și auditive, care împiedică desfășurarea activității cotidiene, transformîndu-i pentru un timp în infirmi sociali.

Mecanismul de producere a tulburărilor neuropsihice induse de petidină este, în parte, asemănător cu al morfinei. Acțiunea analgezică, evidentă la doze mici de petidină, prin îndepărtarea senzației dureroase, creează o stare de bună-dispoziție, care poate constitui, uneori, *primum movens* al abuzului de această substanță. În condițiile în care se repetă administrarea substanței, stare de bună-dispoziție, de euforie, se poate transforma în *stare de disforie*, prin adăugarea la acțiunea analgezică a acțiunii excitante centrale, care perturbează astfel starea normală de bine. Spre deosebire de morfină, petidina în doze mari produce excitația sistemului nervos central, acțiune manifestată pe plan clinic prin hiperexcitabilitate neuromotorie, anxietate, stare de disforie, dezorientare și halucinații diverse, iar pe plan electroencefalografic, prin activitate electrică de tip iritativ. Această comportare clinică și electroencefalografică a petidinei, diferită de a morfinei, este asemănătoare cu cea produsă de atropină, aceasta fiind consecința asemănării structurale a petidinei cu atropina.

Halucinațiile — vizuale, auditive, olfactive — constituie exprimarea pe plan clinic a acțiunii iritante pe care o produce petidina asupra reprezentării corticale a acestor analizori. Ele accentuează și mai mult starea de disconfort și contribuie la incapacitatea bolnavului de a se adapta la mediul social, familial, etc.

Acțiunea sedativă pe care o produce petidina este secundară dispariției durerii, ceea ce face ca bolnavul să se poată odihni ; cînd se urmă-

Scanned with OKEN Scanner

rește acțiunea hipnotică, pe lîngă cea analgezică, se poate asocia petidina cu un barbituric (Ciclobarbital, Dormital, Fenobarbital etc.).

Tulburările de vedere sînt mai puțin importante din punct de vedere toxicologic, dar pot avea valoare diagnostică. Ele constau în midriază, dispariția reflexului cornean și scăderea acuității vizuale.

Midriaza este produsă prin mecanism parasimpaticolitic, comun cu al atropinei ; apare la cîteva zile de la începerea tratamentului cu petidina și durează un timp de 2—4 zile de la întreruperea administrării substanței. Spre deosebire de morfină care produce mioză, petidina, prin suprimarea controlului parasimpatic al musculaturii intrinsece a ochiului, determină midriaza ; spre deosebire de atropină, însă, substanța nu crește presiunea intraoculară.

Dispariția reflexului cornean trebuie avută în vedere atît în cazul utilizării petidinei în scop analgezic, ocazional, cît și mai ales, în situațiile în care se folosește în anesteziologie. Constatarea absenței reflexului cornean la un bolnav anesteziat poate preta la confuzii diagnostice cu consecințe dintre cele mai neplăcute atît pentru bolnav, cît și pentru medic. De aceea, este bine ca, înainte de a face considerații pe marginea dispariției reflexului cornean la un bolnav anesteziat, să ne informăm asupra administrării eventuale a petidinei în prealabil.

Scăderea acuității vizuale — moderată ca intensitate, dar care poate constitui un motiv serios pentru explicarea scăderii randamentului — este mai puțin produsă prin acțiunea petidinei asupra nervului optic, cît mai ales asupra proiecției corticale a analizorului vizual. La scurt timp de la suprimarea administrării substanței, acuitatea vizuală revine la normal, fără a fi nevoie de măsuri terapeutice deosebite.

Tulburările respiratorii produse de petidină sînt minime în comparație cu cele induse de morfină. Astfel, incidența perturbărilor respiratorii imputabile petidinei este de aproximativ 2/1 000 în cazul dozelor mari de substanță și, mai ales, în situațiile în care se administrează pe cale intravenoasă. La acești bolnavi se pot produce scăderea frecvenței respiratorii, reducerea moderată a schimburilor gazoase — modificări ce se constată, mai ales, la doze toxice de petidină. Mai importantă decît acest tip de modificări respiratorii consecutive administrării substanței de care ne ocupăm pare a fi alterarea răspunsului funcției respiratorii la scăderea concentrației bioxidului de carbon din aerul inspirat.

Petidina nu are acțiune sedativă asupra centrului tusei, fapt care o face improprie administrării în scop antitusiv. În schimb, datorită capa-

Scanned with OKEN Scanner

citații sale parasimpaticolitice, conferită de asemănarea structurală cu atropina, produce scăderea secreției bronșice, acțiune care poate fi utilă în tratamentul tusei produse de secreția patologică din arborele bronșic.

Avantajul major al petidinei față de morfină îl constituie lipsa acțiunii deprimante asupra funcției respiratorii ; în plus, datorită acțiunii sale parasimpaticolitice, petidina poate fi utilă în unele cazuri de astm bronșic, în care, influențînd spasmul musculaturii Reissessen și secreția mucoasei bronșice contribuie la diminuarea sau suprimarea obstrucției bronșice. Acest avantaj este deosebit de important dacă se are în vedere faptul că morfina are acțiune bronșiolospastică, agravînd accesele de astm bronșic, fiind responsabilă și de unele accidente fatale, în situația în care s-a confundat astmul bronșic cu insuficiența ventriculară stîngă acută.

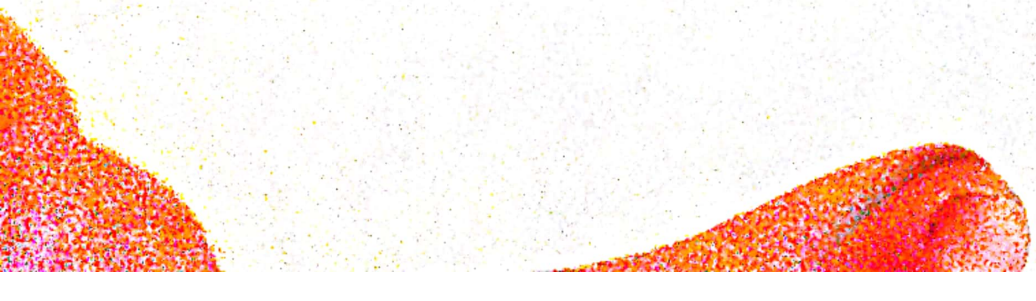
Din acest punct de vedere, este recomandabil a se înlocui morfina cu petidina în tratamentul edemului pulmonar acut, unde se dovedește lipsită de acțiunile nedorite ale morfinei ; astfel, petidina nu deprimă funcția respiratorie (și așa deprimată), nu inhibă centrul tusei, nu produce spasm bronșiolic, nu paralizează activitatea cililor vibratili.

Manifestările cutanate sînt rar întîlnite în practică, fiind caracterizate prin *erupții urticariene, papuloase sau eritematoase, pruriginoase*, localizate în jurul regiunii în care s-a injectat petidina sau generalizate pe toată suprafața tegumentelor.

Mecanismul de producere a acestui tip de accident terapeutic este corelat cu capacitatea histaminoliberatoare a petidinei, în ultimă analiză histamina fiind responsabilă de vasodilatația și creșterea permeabilității vaselor cutanate.

Fiind lipsite de gravitate, manifestările cutanate nu necesită un tratament special, deoarece diminuează și dispar spontan, chiar în condițiile continuării tratamentului.

Tulburările labirintice pot fi uneori semnalate în cursul administrării repetate de petidină, manifestate prin *grețuri, vărsături* și *ameteli*. Cercetările efectuate în vederea stabilirii mecanismului afectării aparatului labirintic de către petidină au evidențiat scăderea pragului de excitabilitate labirintică, atît la excitanții electrici (stimularea galvanică a regiunii mastoidiene), cît și la cei calorici (introducerea de apă cu temperatura scăzută în conductul auditiv extern) etc.



Experimental, pe animal, s-a constatat că petidina are acțiune inhibitorie asupra unor reflexe vestibulooculare transmise prin intermediul arcurilor reflexe polisinaptice, ca și asupra unor reflexe spinomedulare de apărare la diferiți stimuli nocivi din mediu.

Tulburările urinare apar rar în cursul tratamentului cu petidină și în special în cazul administrărilor de lungă durată. Bolnavii se plîng de *dificultate la micțiune*, tradusă fie prin trecerea unui interval de la apariția senzației de urinare pînă la apariția jetului de urină, fie prin imposibilitatea eliminării urinii fără ajutorul contracției musculatorii abdominale.

Este vorba de suprimarea controlului tonic și contractil parasimpatic al musculaturii vezicale, care, mai ales în cazul existenței unui adenom periuretral, nu poate elimina conținutul vezicii fără ca acest act fiziologic să fie sesizat de bolnav.

În general, cînd o funcție fiziologică a organismului intră în conștiința bolnavului, atunci aceasta a intrat în domeniul patologicului. Astfel, respirația, activitatea cardiacă etc. se desfășoară fără a fi sesizate de individ ; în cazul perturbării acestora, apar dispneea, palpitațiile — manifestări care, fiind percepute de bolnav, atrag atenția asupra acestor funcții. La fel și în cazul micțiunii care, sub influența petidinei, poate fi perturbată, dar perturbare de intensitate mai mică decît cea determinată de tratamentul morfinic.

Modificarea contractilității uterine, constatată atît experimental, cît și clinic, trebuie să rețină atenția, deoarece poate produce tulburări importante în funcția contractilă a uterului. La femeile aflate în afara sarcinii, peditina produce o stimulare moderată a contracțiilor uterine, fără însă ca aceasta să fie supărătoare. Asupra uterului gravid nu are practic vreo acțiune semnificativă, indiferent de vîrsta sarcinii. În schimb, are o puternică acțiune de potențare a efectului ocitocic al diferitelor substanțe folosite în acest scop ; sub influența petidinei cresc, pe de o parte, frecvența și intensitatea contracțiilor uterine și, pe de altă parte, crește tonusul fibrei musculare netede, uterine.

Asupra oportunității și utilității petiditei în tratamentul dismenoreei și în declanșarea nașterii, părerile sînt încă împărțite. Indiferent însă de părerea fiecărui practician, trebuie avute în vedere posibilitatea trecerii substanței prin bariera feto-placentară și eventualitatea deprimării respiratorii a nou-născutului ; de altfel, nici celelalte acțiuni (cardiovascu-

Scanned with OKEN Scanner

lare, neurologice) nu trebuie neglijate, deoarece pot îngreuia și complica măsurile de reanimare a nou-născutului.

Toleranța — obișnuința — eufomania constituie, poate, cele mai importante dintre acțiunile adverse ale petidinei, care, de altfel, au impus introducerea sa pe lista substanțelor stupefiante, asupra cărora s-a instituit regimul restrictiv în recomandarea și utilizarea lor.

Cu mult mai puțin marcată decît în cazul morfinei, toleranța instalată după administrarea repetată de petidină necesită un timp mai îndelungat și este mai accentuată pentru toate celelalte efecte (dorite și nedorite), decît pentru acțiunea analgezică. Aceste constatări au două repercusiuni importante :

— pentru obținerea efectului analgezic nu este, practic, nevoie de mărirea dozei zilnice (dacă durata tratamentului nu depășește 3—4 săptămîni). Privită prin această prismă, creșterea progresivă a dozelor — necesară în cazul morfinei și al opiaceelor în general — este nu numai inutilă, ci și dăunătoare în cazul petidinei, deoarece favorizează instalarea eufomaniei ;

— instalarea toleranței pentru acțiunile adverse, prin diminuarea pînă la dispariție a tulburărilor produse de petidină, scoate din activitate un mecanism de limitare a consumului de substanță, contribuind astfel la realizarea eufomaniei petidinice.

Obișnuința este, dacă nu în exclusivitate, în cea mai mare măsură de ordin psihologic, consumatorul cronic de petidină devenind dependent psihic față de acest medicament.

La instalarea obișnuinței și a dependenței psihice participă acțiunea de suprimare a durerii de către petidină, acțiunea stimulantă centrală, euforia, ca și tipul activității nervoase superioare a bolnavului ; în general, se constată mai frecvent la persoane cu tip de sistem nervos slab sau neechilibrat.

Importantă este și calea de administrare, injectare intravenoasă fiind, din acest punct de vedere, mai periculoasă decît introducerea substanței intramuscular.

Pericolul social pe care-l prezintă eufomania petidinică este reflectat de scăderea capacității de muncă a consumatorilor cronici, de alterarea personalității acestora, ca și de faptele antisociale pe care le pot comite pentru a-și procura substanța.

Scanned with OKEN Scanner

Abstinența, cu toate că este mai puțin accentuată decît în cazul morfinei și de durată mai scurtă (în general 4—5 zile), este foarte greu suportată de bolnavi. Aceștia prezintă *agitație psihomotorie extremă, tresăriri musculare, stare de anxietate, halucinații diferite* (vizuale — fata morgana, — auditive, olfactive) *delir* — manifestări care durează 4—5 zile și diminuează pînă la dispariție ulterior. Pentru a ajuta bolnavul să depășească această perioadă critică, se poate face apel la Nalorfină (N-alil-normorfină) sau la sedative ale sistemului nervos central (barbiturice, neuroleptice, tranchilizante în doze mari). Pericolul acestor asocieri este legat de accentuarea deprimării funcției respiratorii pe care o exercită aceste substanțe.

★

Utilizată cu discernămînt, petidina constituie un valoros medicament analgezic, la care se poate recurge în situațiile în care se impune suprimarea durerii. Contraindicațiile sale sînt foarte restrînse (sindromul postcolecistectomie, sindromul de hipertensiune intracraniană, hipersensibilizarea), ceea ce face ca petidina să fie de preferat înaintea multor substanțe cu acțiune analgezică mai puternică, dar mai toxice. Capacitatea toxicogenă — eufomania petidinică — reprezintă dezavantajul major al acestei substanțe. Totuși, acest risc este inferior celui generat de morfină și derivații săi ; avîndu-se în vedere acest risc, petidina este supusă, în majoritatea țărilor, regimului stupefiantelor.

Accidentele terapeutice induse de petidină sînt mult mai puțin importante decît cele produse de morfină și de opiacee în general, ca o consecință a apartenenței chimice a petidinei la structura morfinei, pe de o parte, și la cea a atropinei, pe de alta. Astfel, multe dintre acțiunile nedorite ale petidinei, conferite de asemănarea structurală cu morfina, sînt contracarate de efectele parasimpaticolitice imprimate de apropierea structurală de atropină ; cele mai importante dintre acestea sînt tulburările digestive, tulburările de vedere ca și cele respiratorii.

Dat fiind potențialul toxicogen, petidina trebuie administrată în doze care să nu depășească 250—300 mg/zi, repetarea dozelor să nu se facă mai devreme de 3—4 ore, iar durata administrării să nu se prelungească peste 7—10 zile, cu excepția cazurilor irecuperabile.

Scanned with OKEN Scanner

METADONA

(Sintalgon, Mecodin, Polamidon, Butalgin)

Constatarea că difenilheptanul are o importantă acțiune analgezică a constituit punctul de plecare a cercetărilor care au dus la obținerea a numeroși derivați ai structurii de bază, dintre care unii superiori chiar morfinei. Dintre aceștia, cei mai importanți și care au și intrat în uzul terapeutic sînt :

— metadona, care, din punct de vedere chimic, este difenildimetilamino-heptanonă ;

— izometadona ;

— acetilmetadolul ;

— fenadoxona (Heptazona) ;

— dextromoramida (Palfium) ;

— propoxifenul, cu cei doi stereoizomeri : levogir (levopropoxifenul) și dextrogir (dextropropoxifenul).

Dintre toți acești derivați, cea mai largă utilizare în scop analgezic o are metadona, fiind superioară — prin intensitatea acțiunii și prin potențialul redus toxicogen, — morfinei ; ceilalți produși înrudiți structural sînt mai puțin utilizați ca analgezice majore și mai mult ca antitusive.

Caracteristicile farmacodinamice principale ale metadonei, pentru care ea ocupă un loc important în arsenalul terapeutic modern, sînt :

— acțiunea analgezică de intensitate și durată mai mare decît a morfinei (experimental pe animal și clinic, 5 mg metadonă s-au dovedit echivalente, ca efect analgezic, cu 10 mg morfină, durata acțiunii fiind cu circa 2 ore mai mare decît cea determinată de analgezia morfinică) ;

— la doze terapeutice (2,5—15 mg/zi) nu deprimă practic respirația și nu are acțiune sedativă asupra sistemului nervos central ;

— capacitatea toxicogenă — în special eufomania — este puțin importantă la dozele terapeutice și în condițiile administrării metadonei în perioade scurte.

Utilizată cu discernămînt, metadona constituie o substanță medicamentoasă de o valoare terapeutică crescută, putînd înlocui în multe situații morfina, asupra căreia are în multe cazuri superioritate. Totuși, chiar și în condițiile folosirii pentru scurt timp și în doze moderate, metadona

Scanned with OKEN Scanner

poate induce unele acțiuni adverse, care impun cunoașterea lor, în vederea evitării sau reducerii la minimum.

Din punct de vedere al acțiunii sale nedorite, metadona se aseamănă, într-o oarecare măsură, cu petidina, deoarece majoritatea acțiunilor sale adverse sînt produse prin mecanisme apropiate, în special de tip vegetativ. Dintre cele mai caracteristice acțiuni adverse pe care le induce metadona menționăm tulburările digestive, cardiovasculare, manifestările neuropsihice și cele respiratorii.

Tulburările digestive sînt puțin importante în condițiile administrării ocazionale a metadonei, însă sînt destul de importante atunci cînd, din diferite motive, administrarea acesteia trebuie prelungită, iar dozele majorate.

Senzația de uscăciune a mucoasei bucale este rar întîlnită sau rar sesizată de către bolnavi în tratamentele de scurtă durată ; în schimb, este supărătoare în cazurile în care administrarea metadonei se prelungește pentru o perioadă mai mare de timp. Pentru evitarea acestei senzații neplăcute, bolnavii ingeră cantități mici de apă la intervale scurte sau folosesc gumă de mestecat.

Mecanismul de producere a senzației de uscăciune a mucoasei bucale este de tip vegetativ, și anume scăderea secreției salivare pe care o produce metadona prin acțiune asupra glandelor salivare (parotide, sublinguale, submaxilare).

Grețurile și vărsăturile, întîlnite mai frecvent după tratamente îndelungate și în special după administrarea orală a metadonei, sînt supărătoare, mai ales în situațiile în care administrarea substanței trebuie făcută în mod repetat și pe perioade lungi de timp (cazuri irecuperabile).

Ca mecanism de producere a grețurilor și vărsăturilor, se recunosc doi factori principali :

— acțiunea iritantă directă pe care o exercită substanța asupra mucoasei gastroduodenale ; de altfel, această acțiune iritantă locală este evidentă și în cazul folosirii căii parenterale pentru administrarea metadonei ;

— stimularea pe care o produce metadona asupra activității vagului, manifestată prin creșterea cantității de secreție gastrică și prin spasm al sfincterului piloric, ceea ce creează senzația de plenitudine gastrică și chiar eliminarea în sens retrograd a conținutului gastric.

Pentru evitarea atît a senzației de uscăciune a mucoasei bucale, cît și a grețurilor și vărsăturilor este recomandabil ca, atunci cînd se folosește

calea orală, administrarea metadonei să se facă după-masă, nefiind recomandată ingerarea substanței pe stomacul gol. De altfel, aceste manifestări digestive stau la baza caşexiei care se instalează la bolnavii toxicomani, la care folosirea cronică a metadonei produce o stare de degradare fizică a individului, asemănătoare celei induse de morfină.

Colici intestinale, colici biliare sînt relativ frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu metadonă ; uneori, acestea pot fi atît de intense, încît pot pune probleme importante de diagnostic diferențial, putînd fi confundate relativ ușor cu abdomenul acut, în lipsa corelării suferinței respective cu tratamentul metadonic.

Mecanismul de producere a durerilor abdominale difuze sau de tip colicativ induse de metadonă este complex, la el participînd cel puțin doi factori :

— acțiunea iritantă pe care o exercită substanța asupra musculaturii netede a diferitelor segmente ale tubului digestiv ;

— stimularea vagală responsabilă de contractura diferitelor sfincter.

În explicarea mecanismului de producere a durerilor de tip colicativ trebuie avută în vedere particularitatea metabolică a metadonei de a se absorbi — după administrare orală — aproape în totalitate din intestin și de a se elimina prin căile biliare în scaun : circa $^2/_3$ sub formă metabolizată și aproximativ 10% din cantitatea administrată, — nemodificată.

Parcurgerea tubului digestiv de către metadonă duce la iritarea mucoasei și musculaturii anumitor segmente digestive, care se traduce prin dureri, de cele mai multe ori de tip colicativ. Cele mai frecvent întîlnite sînt colicile abdominale și cele biliare, acestea din urmă fiind expresia spasmului sfincterului Oddi, pe care metadona îl produce cam cu aceeași frecvență ca și morfina.

Pentru evitarea efectelor secundare digestive de tip dureros, este recomandabil ca, o dată cu metadona, să se administreze și o substanță antispastică, preferabil cu acțiune de tip musculotrop (papaverină, derivați de teofilină etc.).

Întîrzierea tranzitului intestinal este constant întîlnită la persoanele care primesc metadonă timp mai îndelungat, indiferent de calea de administrare, cu toate că este mai frecventă în cazul folosirii căii orale.

Cercetările experimentale efectuate pe animal și cele din clinică au evidențiat că substanța are proprietatea de a crește tonusul fibrei musculare netede intestinale și de a scădea amplitudinea contracției, activitatea propulsivă a contracțiilor intestinale fiind astfel mult diminuată. Faptul

că secționarea vagului sau administrarea prealabilă de atropină suprimă modificările tranzitului intestinal induse de metadonă sugerează un mecanism vegetativ în producerea acestora ; este foarte probabil vorba de acțiunea stimulantă centrală a vagului, pe care o exercită metadona.

În comparație cu morfina, acțiunea constipantă a metadonei este de mai mică importanță, însă, ca și în cazul acesteia, nu se instalează toleranța (așa cum se întîmplă cu manifestările neuropsihice, de exemplu).

Dintre tulburările digestive pe care le produce folosirea abuzivă a metadonei mai trebuie menționată *anorexia*, care, mai ales la persoanele în vîrstă, poate duce la instalarea stării de mizerie fiziologică, de emaciere.

Merită, de asemenea, reținută și particularitatea farmacodinamică a metadonei de a produce spasmul musculaturii netede, în general, al celei digestive, în special, cu excepția musculaturii aparatului urinar, care este chiar relaxată ; această particularitate de acțiune se tinde să se pună pe seama acțiunii antidiuretice pe care o produce substanța. În cazul petidinei, efectul relaxant era evident pe musculatura bronșiolică, fapt care spre deosebire de morfină, o indică în tratamentul unor accese severe de astm bronșic rebele la medicația clasică.

Tulburările cardiovasculare sînt în general rar întîlnite în cazurile în care metadona se folosește ocazional și sînt mult mai frecvente în situațiile în care tratamentul se prelungește.

De asemenea, mai trebuie reținută particularitatea metadonei de a induce tulburări cardiovasculare importante, mai ales în cazurile în care administrarea substanței se face parenteral — incidența cea mai mare fiind constatată după administrarea pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Scăderea presiunii sanguine poate marca valori de 10—30 mmHg, fără să afecteze în general hemodinamica. Dacă însă metadona s-a administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară și persoana respectivă și-a reluat imediat activitatea fizică obișnuită, atunci scăderea tensională poate fi mai accentuată și să producă tulburări subiective importante.

Mecanismul de producere a hipotensiunii arteriale induse de metadonă este corelat, foarte probabil, cu acțiunea vasodilatatoare periferică pe care o are substanța. Consecință a stimulării centrale a vagului sau a depresiunii respiratorii, vasodilatația produsă de metadonă poate afecta tensiunea generală sau chiar frecvența cardiacă. La majoritatea bolnavilor, metadona produce *bradicardie*, prin stimulare vagală centrală, electrocardiografic constatîndu-se originea sinuzală a acestei bradicardii ; la

Scanned with OKEN Scanner

persoanele la care se produce hipotensiune arterială, bradicardia este înlocuită cu *tahicardie*, ca un mecanism compensator.

Chiar la doze mari, metadona nu modifică reflexele cardiovasculare, nu scade debitul sanguin în teritoriile vitale (cerebral, coronarian, renal), nu modifică consumul de oxigen de către celula nervoasă sau de către fibra miocardică.

Foarte probabil că *hiperhidroza* și *hipotermia*, care se constată mai ales la persoanele care primesc timp îndelungat metadonă, reprezintă consecința vasodilatației periferice pe care o produce această substanță.

Se mai menționează *creșterea presiunii lichidului cefalorahidian* în timpul tratamentului cu metadonă, fără a se cunoaște mecanismul de producere și semnificația acestei acțiuni.

Pentru evitarea sau reducerea intensității tulburărilor cardiovasculare, se recomandă ca, după administrarea metadonei pe cale intravenoasă sau intramusculară — modalitate terapeutică ce asigură resorbția rapidă a întregii cantități de substanță —, bolnavul să respecte poziția clinostatică timp de 30—60 de minute.

Manifestările neuropsihice constituie, prin implicațiile individuale și sociale, cele mai importante și mai grave acțiuni nedorite ale metadonei.

Somnolența, depresiunea mintală, scăderea capacității de concentrare, scăderea voinței și a performanțelor intelectuale reprezintă cele mai frecvente tulburări psihice pe care le induce metadona, în cazurile în care se prelungește nejustificat durata tratamentului sau se folosesc doze mari. Dacă acestea însă degradează personalitatea individului, în schimb nu-i pun în pericol viața. În cazuri grave însă, se produc *halucinații, stări delirante, comă* și deseori acești bolnavi nu mai pot fi recuperați, coma fiind *ireversibilă*.

Prin degradarea personalității și prin actele antisociale la care se dedau, acești bolnavi constituie un pericol social, fapt care a dus la restricții în recomandarea și utilizarea metadonei, aceasta supunîndu-se regimului stupefiantelor, iar păstrarea în farmacie se face prin încadrarea în grupul substanțelor cu regim *Venena*.

Toleranța, dependența psihică și fizică, obișnuința, cu toate că sînt mai puțin marcate decît cele produse de morfină, constituie totuși accidente terapeutice de temut în utilizarea metadonei, care justifică măsurile restrictive impuse în majoritatea țărilor în folosirea acestei substanțe.

Scanned with OKEN Scanner

Ca o particularitate toxicologică, ceea ce conferă superioritate metadonei față de morfină, trebuie reținută capacitatea euforizantă redusă la bolnavii cu diferite dureri, în comparație cu cei fără manifestări dureroase. De aici, necesitatea administrării metadonei numai în cazurile de dureri rebele la celelalte medicații analgezice și pentru perioade scurte de timp.

La persoanele cu boli irecuperabile se poate face abstracție de aceste accidente și, pe măsura instalării obișnuinței, se poate și chiar trebuie mărite dozele zilnice, pentru a obține aceleași efecte analgezice.

Sindromul de abstinență și *comportamentul eufomanic* al persoanelor cu eufomanie metadonică sînt asemănătoare, ca forme de manifestare, cu cele produse de morfină.

Chiar dacă intensitatea manifestărilor neuropsihice și a sindromului de abstinență este mai puțin marcată decît cea indusă de morfină, restricțiile impuse de legislația sanitară în utilizarea metadonei sînt perfect justificate.

Deoarece în privința definirii diferitelor accidente neuropsihice legate de capacitatea euforizantă și toxicogenă a unor substanțe psihotrope există controverse și puncte de vedere insuficient clarificate, în cadrul Organizației Mondiale a Sănătății a fost creat un organism însărcinat cu nomenclatura medicamentelor și cu înregistrarea accidentelor terapeutice pe care le pot induce acestea. Astfel, pentru a evita confuzii de interpretare, ca și folosirea nejustificată a unor multiple sinonime, s-a considerat oportună înlocuirea termenilor de eufomanie, toxicomanie, dependență psihică, dependență fizică, obișnuință, toleranță cu *termenul de dependență*. În acest fel, pe lîngă ușurarea interpretării accidentelor neuropsihice ale medicației psihotrope, s-a realizat și uniformizarea nomenclaturii diferitelor stări patologice care au mecanisme patogenice comune (de exemplu, corticodependența, insulinodependența etc.).

Tulburările respiratorii produse de metadonă sînt minime, în comparație cu cele induse de morfină. Important de semnalat este faptul că, la doze terapeutice, metadona nu are practic acțiune deprimantă asupra centrului respirator ; la doze mari însă, poate deprima respirația, dar chiar și în acest caz este mai puțin activă decît morfina.

Capacitatea metadonei de a seda centrul tusei recomandă această substanță ca pe un foarte bun antitusiv, superior din acest punct de

Scanned with OKEN Scanner

vedere chiar și codeinei. Cum însă dependența se instalează la metadonă cu atît mai precoce, cu cît bolnavul nu are dureri sau acestea sînt de mică intensitate, nu este recomandabilă — sau, mai corect, este contraindicată — folosirea metadonei în scop antitusiv. Arsenalul terapeutic modern este suficient de bogat în substanțe calmante ale tusei, pentru a nu fi nevoie să se apeleze la metadonă.

Dacă la adulți dozele terapeutice nu deprimă respirația, în schimb *la nou-născuți* deprimarea respiratorie este extrem de accentuată. De aceea, mai ales în ultima parte a sarcinii, în preajma nașterii, este contraindicată folosirea metadonei la gravide. Aceasta, cu atît mai mult, cu cît, datorită structurii sale relativ simple, metadona trece foarte ușor prin bariera fetoplacentară, creînd probleme dificile de reanimare a nounăscutului.

Acțiunea iritantă locală este importantă și trebuie avută întotdeauna în vedere atunci cînd se recomandă metadona. Asupra tubului digestiv acțiunea iritantă se manifestă prin grețuri, vărsături, colici intestinale și biliare, în cazul în care substanța s-a administrat pe cale orală. În administrare parenterală, iritația se traduce prin dureri la locul de injectare (intramuscular, subcutanat) sau de-a lungul venei, cînd se folosește calea intravenoasă ; uneori, se pot produce chiar tromboflebite.

Mecanismul acțiunii iritative locale pe care o exercită metadona este corelat cu reacția acidă a substanței, pH-ul soluției injectate fiind mult inferior celui al mediului intern sau al țesutului interstițial.

Dintre celelalte acțiuni adverse ale metadonei, care sînt însă de mică importanță, se citează *hipoglicemia* și reducerea diurezei, care, din această cauză, nici nu au constituit obiectul unor cercetări sistematice, în vederea elucidării mecanismului lor de producere.

★

Utilizată cu discernămînt, exclusiv în scop analgezic și pentru perioade scurte de timp, în doze care să nu depășească 10—15 mg/zi, metadona constituie o substanță folositoare în multe situații, în care celelalte medicații s-au dovedit ineficiente ; în acest mod, acțiunile adverse ale sale sînt minime, fără să constituie un pericol pentru individ sau să reprezinte un pericol social.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIDEPRESIVE

IMIPRAMINA

(Antideprin, Tofranil)

Asemănarea structurală a imipraminei cu fenotiazina, de care diferă prin înlocuirea sulfului dintre cele două grupări benzilice cu radicalul $CH_2—CH_2$, conferă impiraminei, pe lîngă particularitățile sale farmacodinamice, unele caracteristici comune cu ale derivaților fenotiazinici, astfel încît acțiunea principală a imipraminei reprezintă sumarea acțiunii antidepresive (proprii) cu cea tranchilizantă și neuroleptică (păstrată de la fenotiazină).

Introducerea în terapeutică a imipraminei a constituit o etapă importantă în tratamentul diferitelor tulburări neuropsihice, contribuind, în mare măsură, la obținerea unor rezultate imposibil de realizat cu substanțele antidepresive clasice, reușindu-se astfel să se recupereze un mare număr de bolnavi, redați activității.

Plecîndu-se de la structura imipraminei, s-a căutat ca, prin diferite substituiri efectuate la atomul de azot care unește cele două grupări benzenice, să se obțină derivați cu acțiune antidepresivă egală sau superioară acesteia, însă grevați de acțiuni negative mai reduse. În terapeutică s-au introdus doi derivați :

— desmetilimipramina (Pertrofan, Norpramin)

— trimepropimina (Surmontil)

În cercetarea clinică, aceștia însă nu s-au dovedit superiori imipraminei, justificarea păstrării lor în arsenalul terapeutic modern fiind conferită de posibilitatea înlocuirii între ei în caz de intoleranță față de unul dintre aceste preparate.

Acțiunea farmacodinamică complexă — stimularea și deprimarea activității sistemului nervos central — impune mult discernămînt în recomandarea și administrarea acestor preparate cu acțiune dominantă antidepresivă, ca și o atentă observație a bolnavului pe toată durata tratamentului. În afara acțiunii complexe a acestor substanțe medicamentoase, trebuie avută în vedere și reactivitatea particulară, individuală, care nu poate fi prevăzută, depinzînd de tipul activității nervoase superioare a bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Administrați în doze terapeutice, variind între 150 și 250 mg/zi (și din punctul de vedere al posologiei cei trei derivați antidepresivi se aseamănă foarte mult), imipramina și congenerii săi produc stimularea sistemului nervos central, cu atît mai marcată, cu cît starea activității nervoase era mai deprimată. Din acest punct de vedere, substanțele antidepresive se aseamănă cu analepticele, care readuc la normal activitatea unor centri (circulatori, respiratori) deprimați ; de aici și denumirea lor de substanțe timoleptice sau timoanaleptice. Într-adevăr, imipramina și derivații săi îmbunătățesc simțitor starea psihică, contribuie la îndepărtarea manifestărilor psihotice, cresc capacitatea de muncă.

Instalarea acțiunii timoanaleptice are loc după o perioadă de latență, care variază de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni, acțiune care durează însă un timp aproximativ egal după întreruperea tratamentului.

Mecanismul intim biochimic al acțiunii antidepresive nu este încă elucidat. Se consideră că acțiunea stimulantă a sistemului nervos central sau readucerea activității nervoase la nivelul normal se datoresc capacității acestor substanțe de a readuce la normal sensibilitatea neuronilor cerebrali la acțiunea mediatorului chimic simpatic — noradrenalina.

Dat fiind asemănarea structurală cu fenotiazina, imipramina și derivații săi sînt înzestrați cu unele acțiuni care devin secundare, nedorite chiar, și de care trebuie să se țină seama în utilizarea terapeutică. Pe de o parte, sînt neutralizate în parte efectele analeptice corticale pe care le exercită substanțele antidepresive (de către acțiunea tranchilizantă și neuroplegică a structurii fenotiazinice), iar pe de altă parte imprimă acestor substanțe o multitudine de acțiuni care sînt de mică intensitate sau pot fi dăunătoare. Din prima categorie fac parte acțiunile anestezică locală, antihistaminică și cea hipotensoare, iar din cea de-a doua — efectele parasimpaticolitice, care constituie acțiuni nedorite.

Dintre accidentele terapeutice pe care le generează utilizarea substanțelor antidepresive de tip imipraminic, cele mai importante sînt tulburările digestive, manifestările neuropsihice, tulburările de vedere, cele cardiovasculare, urinare și hematologice.

Tulburările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în practică, dar fiind de mică importanță nu necesită măsuri decsebite.

Ele apar după 1—2 săptămîni de tratament și se pot menține pe toată durata acestuia, dispărînd după 1—2 săptămîni de la suprimarea administrării substanței. Astfel, bolnavii se pot plînge de senzația de

Scanned with OKEN Scanner

uscăciune a mucoasei bucale, de modificarea apetitului și întîrzierea tranzitului intestinal.

Modificarea apetitului constituie una dintre acțiunile substanțelor antidepresive care poate fi dorită sau, din contră, nedorită, în funcție de starea psihică inițială a bolnavului și de predominanța acțiunii parasimpaticolitice a substanței. Într-adevăr, bolnavii cărora li se recomandă tratamentul cu imipramină sau cu derivații săi au apetit redus, în cea mai mare parte produs printr-un mecanism psihic. Readucerea la normal a stării psihice are ca urmare, printre altele, și normalizarea apetitului, însă datorită acțiunii parasimpaticolitice a imipraminei și a derivaților săi, se produce scăderea secreției salivare, gastrice, intestinale, pancreatice, avînd drept consecință, cînd este foarte intensă, scăderea apetitului. Apare astfel senzația supărătoare de uscare a mucoasei bucale, linguale, faringiene, care creează și dificultăți la deglutiție. În funcție de intensitatea acțiunii parasimpaticolitice, apetitul va scădea sau va reveni la normal, ceea ce va influența, fără îndoială, și starea generală a bolnavului.

Întîrzierea tranzitului intestinal este constant întîlnită la bolnavii tratați cu substanțe antidepresive de tip imipraminic, însă numai rareori este supărătoare. În general, ea este accentuată la persoanele cu tendință la constipație cronică, la cei cu constipație habituală.

Mecanismul de producere a constipației generat de acest tip de medicație este complex, la realizarea lui participînd mai mulți factori :

— scăderea secrețiilor digestive, începînd cu cea salivară și terminînd cu cea intestinală ;

— scăderea motilității tubului digestiv, respectiv a peristaltismului, ca urmare a suprimării controlului parasimpatic ;

— repausul la pat, în majoritatea cazurilor instituirea tratamentului antidepresiv efectuîndu-se în condiții de spitalizare, în vederea aprecierii cît mai corecte a reactivității individuale.

Dacă este supărătoare, constipația poate fi tratată cu purgative uleioase (ulei de ricin sau de parafină), saline (sulfat de sodiu sau de magneziu) sau antrachinonice (cortelax).

Manifestările neuropsihice sînt variate ca expresie clinică și mult diferite ca intensitate. Această mare variabilitate se datorește modalității diferite de răspuns al bolnavilor la acest tip de medicație, știut fiind că aceasta constituie o caracteristică comună tuturor substanțelor care acționează asupra funcțiilor psihice.

Scanned with OKEN Scanner

Poate mai mult decît în orice altă situație, se impune urmărirea atentă a bolnavilor, în special la începutul tratamentului, pentru ca în funcție de răspunsul acestora să se modifice posologia, schema terapeutică, pentru o cît mai corectă individualizare a tratamentului.

Analiza atentă a modificărilor psihice induse de imipramină și congenerii săi evidențiază un aspect fazic al răspunsului, acesta comportînd trei faze :

— inițial, accentuarea manifestărilor clinice ale bolii pentru care s-a recomandat acest tip de medicație : stare de oboseală marcată, incapacitate de acțiune, urmată de

— o fază de instabilitate psihoafectivă (irascibilitate, hiperemotivitate hiperreflectivitate osteotendinoasă, stare de deprimare), după care urmează

— faza de revenire la normal a activității nervoase superioare, chiar cu oarecare predominanță a proceselor de excitație, fază care se instalează după a 14-a — a 21-a zi de tratament. În plus, starea generală se ameliorează evident, ceea ce contribuie mult la creșterea valorii terapeutice a acestei medicații.

În anumite situații, dezinhibiția pe care o produc substanțele antidepresive poate evidenția unele manifestări neuropsihice care pînă atunci erau latente, relevînd astfel unele conținuturi halucinator-delirante.

Variabilitatea mare a răspunsului, ca și a manifestărilor neuropsihice este în legătură, foarte probabil, și cu momentul în care au fost cercetate, ele fiind considerate ca dorite sau nedorite, fără a mai fi urmărite în evoluția lor.

În cazul în care bolnavii prezintă somnolență accentuată, aceasta se poate neutraliza cu ajutorul substanțelor stimulante centrale : cafeină (ca atare sau sub formă de cafea), amfetamină etc., în doze moderate, pentru a nu produce efecte paradoxale. Invers, dacă predomină insomniile, împiedicînd pe bolnav să se odihnească în timpul nopții, se vor administra sedative — hipnotice de tip barbituric (Fenobarbital, 100 mg ; Ciclobarbital, 100—200 mg ; Dormital, 100 mg). Este recomandabil a se evita administrarea concomitentă a clorpromazinei, deoarece crește incidența accidentelor neurologice ale imipraminei.

Tremurăturile intenționale și de repaus, însoțite sau nu de *akinezie* și *akatisie* (neliniște motorie), care se constată nu rareori la bolnavi cu sindroame depresive, constituie un accident terapeutic nu numai supără-

tor pentru bolnav, dar și cu o anumită semnificație patogenică. Ele trădue existența unei acțiuni toxico-iritante pe care imipramina și derivații săi o exercită asupra diferitelor structuri nervoase centrale. Astfel, tremurăturile intenționale reprezintă exteriorizarea acțiunii substanței asupra cerebelului, pe cînd tremurăturile de repaus, akatisia și akinezia constituie expresia interesării formațiunilor extrapiramidale. Acestea din urmă sînt manifestările neurologice care pot fi accentuate de clorpromazină, în cazul cînd aceasta se asociază cu medicația antidepresivă.

Convulsiile tonicoclonice sînt întîlnite, mai ales, la persoanele cu manifestări comițiale în antecedente, dar și la persoane indemne, ca urmare a acțiunii acestor substanțe asupra scoarței cerebrale.

După 3—4 săptămîni de la instituirea acestei medicații, accesele convulsive, rare pînă atunci, devin mai frecvente, chiar în condițiile continuării tratamentului antiepileptic. La persoanele indemne pînă atunci, accesele convulsive se instalează la un interval mai mare de la administrarea imipraminei (după 1—2 luni de tratament). Cercetarea activității electrice a creierului evidențiază modificări de tip iritativ, care pot evolua pînă la aspecte tipice de comițialitate (vîrfuri, complexe vîrf-undă etc.). Aceste constatări clinice și electroencefalografice recomandă asocierea Fenobarbitalului, chiar și numai în mod intermitent, care contracarează, pe lîngă acest efect, și pe cel excitant central.

Atît manifestările psihice, cît și cele neurologice induse de medicația antidepresivă de tip imipraminic apar cu frecvență mai mare în condițiile folosirii unor doze mari, care depășesc 200 mg/zi. Ele pot fi în mare parte evitate, prin creșterea progresivă a dozelor, începîndu-se cu cantități care sînt sigur inactive, dar care, crescînd progresiv, permit depășirea momentelor critice de producere a tulburărilor neuropsihice. Reducerea progresivă a dozelor și reluarea lor tot progresiv sau suprimarea pentru un timp a medicației constituie măsuri terapeutice utile, capabile să ducă la diminuarea și dispariția acestor accidente medicamentoase și la reluarea administrării medicației respective.

Indiferent de intensitatea manifestărilor clinice și a modificărilor electroencefalografice, tulburările neuropsihice induse de substanțele antidepresive dispar complet, reversibilitatea fiind în aceste cazuri regula.

Tulburările de vedere apar după o perioadă de latență egală cu cea necesară pentru instalarea efectului antidepresiv maxim și pot fi destul de supărătoare pentru bolnav, împiedicîndu-l în desfășurarea activității

Scanned with OKEN Scanner

sale profesionale. Acestea constau în tulburarea procesului de acomodație și creșterea presiunii intraoculare, la care se mai adaugă midriaza constatată la examenul obiectiv al acestor bolnavi.

Paralizia procesului de acomodație (cicloplegia) se caracterizează prin tulburarea vederii de aproape, bolnavul neputînd citi sau distinge bine obiectele din vecinătatea sa. Pe lîngă că este supărătoare prin ea însăși, cicloplegia prelungită poate duce la *apariția fotofobiei,* care împiedică, practic, activitatea bolnavului.

Mecanismul producerii cicloplegiei este de tip vegetativ, corelat cu acțiunea parasimpaticolitică a imipraminei și a substanțelor înrudite cu ea. Prin suprimarea controlului tonic parasimpatic se produc scăderea tonusului și relaxarea mușchiului ciliar al irisului, avînd drept consecință aplatizarea cristalinului, cu fixarea lui pentru vederea la distanță ; imposibilitatea acomodării este responsabilă de tulburarea vederii de aproape.

Cînd cicloplegia devine foarte accentuată și nu se poate renunța la medicația antidepresivă, atunci se poate face apel la substanțele parasimpaticomimetice administrate local ; în acest sens se pot folosi aceleași preparate ca și pentru suprimarea acțiunii midriatice a atropinei (pilocarpina, de exemplu, în soluție de 1%).

Creșterea presiunii intraoculare este cu atît mai evidentă, cu cît preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. La acești bolnavi administrarea de imipramină sau derivați ai acesteia poate declanșa un episod acut de glaucom sau accese acute pe fondul cronic de glaucom, contribuind astfel la agravarea bolii.

În creșterea presiunii intraoculare sînt incriminați doi factori, și anume :

— dilatarea vaselor irisului, cu creșterea consecutivă a permeabilității lor, care conduce la creșterea cantităților de umoare apoasă, și

— midriaza. Prin contracția mușchiului radiar al irisului se produce comprimarea canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana la nivelul unghiului iridocornean ; este astfel împiedicată scurgerea umorii apoase.

Dacă cicloplegia este mai supărătoare pentru bolnav, în schimb creșterea presiunii intraoculare poate constitui un accident terapeutic grav. O dată declanșat accesul de glaucom acut, se impune urgență în instituirea tratamentului corespunzător ; se va folosi, în acest sens, pilocarpina în soluție 1%, administrată repetat în sacul conjunctival al ochiului.

Scanned with OKEN Scanner

tor pentru bolnav, dar și cu o anumită semnificație patogenică. Ele traduc existența unei acțiuni toxico-iritante pe care imipramina și derivații săi o exercită asupra diferitelor structuri nervoase centrale. Astfel, tremurăturile intenționale reprezintă exteriorizarea acțiunii substanței asupra cerebelului, pe cînd tremurăturile de repaus, akatisia și akinezia constituie expresia interesării formațiunilor extrapiramidale. Acestea din urmă sînt manifestările neurologice care pot fi accentuate de clorpromazină, în cazul cînd aceasta se asociază cu medicația antidepresivă.

Convulsiile tonicoclonice sînt întîlnite, mai ales, la persoanele cu manifestări comițiale în antecedente, dar și la persoane indemne, ca urmare a acțiunii acestor substanțe asupra scoarței cerebrale.

După 3—4 săptămîni de la instituirea acestei medicații, accesele convulsive, rare pînă atunci, devin mai frecvente, chiar în condițiile continuării tratamentului antiepileptic. La persoanele indemne pînă atunci, accesele convulsive se instalează la un interval mai mare de la administrarea imipraminei (după 1—2 luni de tratament). Cercetarea activității electrice a creierului evidențiază modificări de tip iritativ, care pot evolua pînă la aspecte tipice de comițialitate (vîrfuri, complexe vîrf-undă etc.). Aceste constatări clinice și electroencefalografice recomandă asocierea Fenobarbitalului, chiar și numai în mod intermitent, care contracarează, pe lîngă acest efect, și pe cel excitant central.

Atît manifestările psihice, cît și cele neurologice induse de medicația antidepresivă de tip imipraminic apar cu frecvență mai mare în condițiile folosirii unor doze mari, care depășesc 200 mg/zi. Ele pot fi în mare parte evitate, prin creșterea progresivă a dozelor, începîndu-se cu cantități care sînt sigur inactive, dar care, crescînd progresiv, permit depășirea momentelor critice de producere a tulburărilor neuropsihice. Reducerea progresivă a dozelor și reluarea lor tot progresiv sau suprimarea pentru un timp a medicației constituie măsuri terapeutice utile, capabile să ducă la diminuarea și dispariția acestor accidente medicamentoase și la reluarea administrării medicației respective.

Indiferent de intensitatea manifestărilor clinice și a modificărilor electroencefalografice, tulburările neuropsihice induse de substanțele antidepresive dispar complet, reversibilitatea fiind în aceste cazuri regula.

Tulburările de vedere apar după o perioadă de latență egală cu cea necesară pentru instalarea efectului antidepresiv maxim și pot fi destul de supărătoare pentru bolnav, împiedicîndu-l în desfășurarea activității

Scanned with OKEN Scanner

sale profesionale. Acestea constau în tulburarea procesului de acomodație și creșterea presiunii intraoculare, la care se mai adaugă midriaza constatată la examenul obiectiv al acestor bolnavi.

Paralizia procesului de acomodație (cicloplegia) se caracterizează prin tulburarea vederii de aproape, bolnavul neputînd citi sau distinge bine obiectele din vecinătatea sa. Pe lîngă că este supărătoare prin ea însăși, cicloplegia prelungită poate duce la *apariția fotofobiei*, care împiedică, practic, activitatea bolnavului.

Mecanismul producerii cicloplegiei este de tip vegetativ, corelat cu acțiunea parasimpaticolitică a imipraminei și a substanțelor înrudite cu ea. Prin suprimarea controlului tonic parasimpatic se produc scăderea tonusului și relaxarea mușchiului ciliar al irisului, avînd drept consecință aplatizarea cristalinului, cu fixarea lui pentru vederea la distanță ; imposibilitatea acomodării este responsabilă de tulburarea vederii de aproape.

Cînd cicloplegia devine foarte accentuată și nu se poate renunța la medicația antidepresivă, atunci se poate face apel la substanțele parasimpaticomimetice administrate local ; în acest sens se pot folosi aceleași preparate ca și pentru suprimarea acțiunii midriatice a atropinei (pilocarpina, de exemplu, în soluție de 1%).

Creșterea presiunii intraoculare este cu atît mai evidentă, cu cît preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. La acești bolnavi administrarea de imipramină sau derivați ai acesteia poate declanșa un episod acut de glaucom sau accese acute pe fondul cronic de glaucom, contribuind astfel la agravarea bolii.

În creșterea presiunii intraoculare sînt incriminați doi factori, și anume :

— dilatarea vaselor irisului, cu creșterea consecutivă a permeabilității lor, care conduce la creșterea cantităților de umoare apoasă, și

— midriaza. Prin contracția mușchiului radiar al irisului se produce comprimarea canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana la nivelul unghiului iridocornean ; este astfel împiedicată scurgerea umorii apoase.

Dacă cicloplegia este mai supărătoare pentru bolnav, în schimb creșterea presiunii intraoculare poate constitui un accident terapeutic grav. O dată declanșat accesul de glaucom acut, se impune urgență în instituirea tratamentului corespunzător ; se va folosi, în acest sens, pilocarpina în soluție 1%, administrată repetat în sacul conjunctival al ochiului.

Scanned with OKEN Scanner

Semnul eficienței tratamentului pilocarpinic îl constituie reducerea diametrului pupilei, care, la scurt interval, este urmată de reducerea presiunii intraoculare la/spre valori normale.

În vederea evitării acestui grav accident medicamentos, este recomandabil ca, înaintea administrării imipraminei, să ne interesăm asupra eventualei existențe a glaucomului la bolnavul respectiv. Palparea polului anterior al ochiului poate oferi, chiar și nespecialistului, date privitoare la starea presiunii intraoculare. Este recomandabil, de asemenea, ca bolnavii cu glaucom să fie instruiți ca la diferite consulturi medicale sau în cazurile în care necesită un tratament medicamentos să aducă la cunoștința medicului existența afecțiunii lor oftalmologice.

Midriaza apare relativ tîrziu, după 1—2 luni de tratament, împiedicînd adaptarea pupilei la lumină. Cînd este accentuată, se produc *fotofobie* și *cefalee*.

Mecanismul de producere a midriazei este de tip vegetativ, și anume suprimarea controlului tonic și reflex motor parasimpatic ; ca urmare, se produce paralizia musculaturii netede circulare iriene. Perturbîndu-se echilibrul vago-simpatic la nivelul musculaturii intrinsece a ochiului, se va produce creșterea tonusului musculaturii radiare a irisului, musculatură inervată de sistemul simpatic.

Durata mare a midriazei, fotofobia și cefaleea impun administrarea locală de substanțe care cresc acțiunea sistemului parasimpatic asupra musculaturii netede iriene. Se pot folosi în vederea acestui scop pilocarpina, fizostigmina, fluostigmina sau esteri ai colinei în doze mari.

Tulburările cardiovasculare se produc relativ rar, în general fiind lipsite de gravitate. Pot apărea tulburări de ritm sau, mai corect, ale frecvenței contracțiilor cardiace și modificări tensionale.

Bradicardia — scăderea frecvenței cardiace cu 10—15 contracții/min. — constituie exprimarea pe plan clinic a acțiunii stimulante pe care imipramina și congenerii săi o exercită asupra nucleilor bulbari ai vagului. Bradicardia nu se însoțește de modificări ale debitului cardiac sau ale presiunii sanguine, întrucît mecanismele compensatorii cardiovasculare sînt eficiente.

Tahicardia, mai frecvent întîlnită decît bradicardia, este percepută deseori de bolnavi ca palpitații cu ritm rapid. Mecanismul de producere este corelat cu acțiunea parasimpaticolitică a acestor substanțe : suprimarea controlului vagal asupra activității nodului sinuzal. Cu cît tonusul sistemului vegetativ parasimpatic este mai crescut, cu atît tahicardia este

Scanned with OKEN Scanner

mai importantă, de aceea, la copii și la bătrîni creșterea frecvenței cardiace este redusă în comparație cu adulții.

Modificările tensionale sînt și ele relativ frecvente, dar de intensitate mică, presiunea sanguină marcînd variații într-un sens sau în altul care nu depășesc 20—25 mm Hg. Hipertensiunea arterială constatată la unii bolnavi reprezintă consecința tahicardiei și/sau a potențării acțiunii vasoconstrictoare-hipertensoare a noradrenalinei. Hipotensiunea arterială, care evoluează în general paralel cu bradicardia, constituie expresia clinică a blocării receptorilor adrenergici (pe lîngă cei colinergici), musculatura netedă a vaselor rămînînd astfel fără control tonic simpatic.

Fiind lipsite de gravitate, modificările tensionale nu necesită măsuri terapeutice deosebite.

Tulburările urinare au fost descrise la bolnavii care urmează timp îndelungat tratamentul cu substanțe antidepresive de tip imipraminic. Ele constau în tulburări de micțiune și retenție hidrosalină.

Tulburările de micțiune se întîlnesc, mai ales, la persoanele în vîrstă, cu adenom de prostată. Acțiunea parasimpaticolitică pe care o exercită acest tip de medicație are drept consecință suprimarea controlului tonic asupra musculaturii netede a vezicii urinare, eliminarea urinii se face, astfel, cu dificultate, pentru aceasta bolnavul fiind nevoit să apeleze la ajutorul musculaturii abdominale. În cazul adenomului periuretral, dificultatea eliminării urinii vezicale este și mai mare, deoarece se adaugă și obstacolul realizat de adenom.

Pentru corectarea acestei acțiuni nedorite, se poate face apel la medicația parasimpaticomimetică (acetilcolină, Prostigmină, Neoezerină, Fizostigmină etc.).

Edemele, constatate rar și din această cauză insuficient studiate din punctul de vedere al mecanismului de producere, sînt moderate și cedează repede la administrarea de diuretice tiazidice [hidroclorotiazidă (Nefrix) 25—50 mg/zi ; tiabutazida (Ufrix) 5—10 mg/zi ; furosemid (Lasix) 20 mg/zi, timp de cîteva zile].

Este greu de făcut considerații asupra patogeniei edemelor în lipsa unor date bioumorale și urinare care să contribuie la elucidarea problemei. În cazul în care apar, ele necesită administrarea intermitentă de diuretice, la 10—14 zile, cîte 2—3 zile consecutiv, pentru a evita supraîncărcarea inutilă a aparatului cardiovascular.

Manifestările alergice sînt de mică intensitate și caracterizate numai prin *erupții cutanate* pruriginoase, urticariene, papuloase sau eritema-

toase, localizate sau generalizate, dar care dispar în cîteva zile, chiar în condițiile continuării tratamentului. La nevoie se poate face apel la medicația antihistaminică de sinteză, pentru grăbirea dispariției lor.

Icterul reprezintă un accident terapeutic comun atît derivaților imipraminei, cît și fenotiazinelor — consecință a structurii chimice foarte apropiate a acestor două clase de substanțe. Incidența, gravitatea, mecanismul de producere a icterului imipraminic sînt asemănătoare cu cele ale icterului clorpromazinic (a se vedea capitolul „Derivații de fenotiazină" din volumul „Efecte secundare ale medicamentelor").

S-au mai citat rare cazuri de *scăderi ale timpului de protrombină, creșterea activității fosfatazice alcaline a serului, creșteri tranzitorii ale ureei sanguine și scăderi moderate ale leucocitelor* din sîngele circulant, care sînt greu de pus pe seama tratamentului ; este posibil ca ele să reprezinte o coincidență. Poate că *eozinofilia* pare mai constantă (la circa un sfert din bolnavi), procentul eozinofilelor ajungînd la 5—6, chiar în afara manifestărilor alergice ; la scurt timp de la întreruperea tratamentului antidepresiv, numărul eozinofilelor revine la normal.

Deoarece la animalele de experiență imipramina s-a dovedit a avea *efecte teratogene*, este recomandabil să se evite folosirea acestui tip de medicație la gravide, mai ales în prima jumătate a sarcinii.

Dat fiind durata relativ lungă a tratamentului antidepresiv, se impune mult discernămînt în administrarea imipraminei și a derivaților săi, pentru valorificarea deplină a acțiunii principale și reducerea la minimum a efectelor nedorite.

MECLOFENOXATUL

(Meclofenoxat, Centrofenoxina, Lucidril)

Plecîndu-se de la două particularități farmacodinamice și anume :

— prin componenta sa dietilaminoetanolică constituie un precursor biochimic al acetilcolinei — mediatorul chimic al sistemului vegetativ parasimpatic și

— prin componenta sa auxinică (acidul para-clorfenoxiacetic) exercită funcții metabolice importante asupra creșterii plantelor,

meclofenoxatul a fost introdus în cercetarea experimentală și ulterior în cea umană, în vederea stabilirii oportunității introducerii sale în terapeutica generală.

Acțiunea stimulantă asupra sistemului nervos central, mai ales atunci cînd acesta este deprimat, definește meclofenoxatul ca o substanță excitantă centrală și analeptică corticală utilă în cadrul arsenalului terapeutic psihotrop modern.

Mecanismul său particular de acțiune, în comparație cu celelalte substanțe cu acțiune similară, a suscitat interes din partea cercetătorilor. Interesul deosebit acordat a dus la constatări interesante cu aplicabilitate practică, atît în medicină, cît și în agricultură. Astfel a fost evidențiat faptul că meclofenoxatul, prin acidul para-clorfenoxiacetic din componența sa, constituie un reglator al respirației celulare intervenind în metabolismul glucidic celular.

Sistemul nervos central — structuri ale organismului care folosesc ca material energogen exclusiv glucoza — va fi primul sau în cea mai mare măsură influențat de această substanță.

În diferite situații patologice, cu interesarea primitivă sau secundară a sistemului nervos central, este alterată, atît capacitatea de intrare a glucozei în celula nervoasă, cît și intrarea oxigenului în neuron. Ca un mecanism compensator reacțional biologic, caracteristic sistemului nervos central, în condițiile reducerii aportului celular de glucoză, intrarea oxigenului în celula nervoasă nu numai că nu este stingherită, dar este chiar crescută în mod semnificativ. Această particularitate metabolică permite ca, în ciuda reducerii consumului de glucoză, oxigenul să continue să se consume normal, utilizînd pentru aceasta materialul de rezervă (glicogen, lipide, proteine), care se află înmagazinat în celula nervoasă. În momentul în care se realizează epuizarea rezervelor energetice din celula nervoasă cerebrală, atunci cînd pe lîngă scăderea consumului de glucoză scade și consumul de oxigen, se instalează starea de comă.

Administrarea de meclofenoxat permite utilizarea mai bună a glucozei de către celula nervoasă, evitînd astfel instalarea stării de comă sau, în cazul în care substanța s-a administrat la comatoși, permite reducerea spre/la normal a metabolismului neuronului, respectiv scoaterea bolnavului din starea comatoasă.

Acest mecanism particular de acțiune recomandă utilizarea meclofenoxatului în toate stările în care activitatea sistemului nervos central

Scanned with OKEN Scanner

este deprimată. Astfel, este indicat în afecțiunile sistemului nervos central cu modificări anatomopatologice (traumatisme cranio-cerebrale, accidente vasculare cerebrale), în insuficiența circulatorie cerebrală cronică cu manifestări clinice de tip dinamogen sau cu tulburări de conștiință, ca și în toate stările depresive care evoluează cu insomnie și oboseală fizică sau psihică. Extinderea utilizării clinice a meclofenoxatului a permis obținerea unor rezultate bune în nevroza astenică — boală atît de frecventă în condițiile vieții moderne — superioare chiar multor preparate folosite în acest scop. La fel de utilă s-a dovedit această substanță în intoxicația cu oxid de carbon, ca și în tratamentul tulburărilor neuropsihice din cadrul bolilor endocrine hipotalamo-hipofizare.

Cu toate că meclofenoxatul își exercită acțiunea asupra întregului sistem nervos (central, periferic și vegetativ), eficacitatea maximă este constatată asupra cortexului cerebral, a diencefalului și hipotalamusului ; de aci și indicațiile principale ale folosirii substanței în suferințele organice sau funcționale ale acestor etaje ale sistemului nervos.

În plus, prin capacitatea de reglare a neurosecreției hipotalamo-hipofizare, pe de o parte, și a tonusului vasomotor, pe de alta, meclofenoxatul contribuie la reechilibrarea tensională și la potențarea acțiunii centrale a adrenalinei sau, mai corect exprimat, a mediatorilor chimici ai sistemului vegetativ simpatic.

În utilizarea terapeutică, atît în cazurile de urgență, cît și în administrare cronică meclofenoxatul s-a dovedit foarte bine tolerat atît local (digestiv în cazul folosirii căii orale și venos în situațiile în care substanța se injectează intravenos) cît și general. Chiar în doze mari (0,6—1 g/zi — ca doză de atac) sau administrat timp îndelungat, meclofenoxatul nu produce practic nici un efect secundar nedorit. Totuși la unele persoane s-a constatat că substanța poate induce *tulburări ale somnului*, sau *dificultate în instalarea somnului*. Aceasta se produce mai ales la persoanele cu tip de sistem nervos neechilibrat, ceea ce permite concluzia că unica și minora acțiune adversă a acestui valoros agent terapeutic psihoton și timoleptic este în funcție de tipul activității nervoase superioare.

Cercetările experimentale efectuate pe animal în vederea aprecierii toxicității meclofenoxatului au evidențiat lipsa oricărei acțiuni toxice la doze zilnice de 0,4—0,5 g/kilocorp (echivalente cu 30—40 g/zi la om) administrate timp de 4—6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

La om efectele terapeutice se realizează cu doze de 0,8—1 g/zi ca tratament de atac (substanța putîndu-se administra oral sau intravenos) și cu 0,4—0,7 g/zi ca tratament de întreținere.

Pe lîngă sindroamele neuropsihice, situație în care meclofenoxatul constituie un adjuvant de seamă al altor substanțe psiho- sau neurotrope, în patologia generală acest tip de substanță este utilă în tulburările de atenție sau de vigilență care însoțesc diferite afecțiuni somatice ; este folosit de asemenea cu rezultate bune în anestezie-reanimare, unde permite depășirea fazei critice care precede trezirea din somnul narcotic, privînd astfel bolnavul de senzațiile neplăcute, de disconfort caracteristic fazei imediat premergătoare trezirii.

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANALEPTICE ȘI EXCITANTE CENTRALE

CAFEINA

(Coffeinum, Cofein-natriu-benzoic, Coffeinum-citricum)

Folosită inițial ca substanță medicamentoasă în anumite stări patologice, ulterior utilizarea cafeinei s-a extins așa de mult, încît preparatele care conțin acest alcaloid (preparate care se înmulțesc tot mai mult) intră în alcătuirea unor băuturi care fac parte din rația zilnică a celei mai mari părți din populația globului.

Punerea semnului de egalitate între medicament și toxic (cel puțin din punct de vedere farmacologic orice substanță medicamentoasă are și un potențial toxic pentru organism) este în cazul cafeinei numai în parte justificată, deoarece incidența manifestărilor toxice induse de aceasta este minimă în comparație cu numărul consumatorilor de cafea.

Scanned with OKEN Scanner

Numai în Statele Unite — țară cu o populației de circa 220 milioane de locuitori — se consumă aproximativ 650 de mii de tone de cafea, ceea ce înseamnă 3 kilograme pe cap de locuitor, cantitate mare dacă se are în vedere că 1/4—1/3 din populație nu folosește băuturi pe bază de cafeină (copiii, bolnavii etc.) Rezultă că în această țară, care nu este cea mai mare consumatoare de cafea, fiecare locuitor ingeră zilnic în medie 100 grame de cafea ; adăugarea la aceste cifre a cantităților de ceai, ca și a celorlalte băuturi răcoritoare care se consumă din abundență și care conțin cafeină relevă adevărata dimensiune a problemei consumului de cafeină. Estimînd la circa 2% (cu variații între 1 și 2,5%) conținutul în cafeină al cafelei și la 2% al frunzelor de ceai rezultă că fiecare persoană adultă ingeră zilnic 3—4 g cafeină, cantitate foarte mare dacă ținem seama de faptul că efectele toxice apar la doze mai mari de 1 g/zi.

Cu toate acestea, unele particularități farmacodinamice și biochimice ale cafeinei conferă acestei substanțe o toxicitate redusă, chiar în condițiile abuzului de cafea și de preparate care conțin cafeină. Dintre aceste particularități, cele mai importante sînt :

— structura purinică a cafeinei face ca această substanță să fie recunoscută ca structură proprie organismului, purinele (adenina, guanina, xantina, hipoxantina) fiind componente principale ale acizilor nucleici ;

— degradarea prin demetilare a cafeinei (care este din punct de vedere chimic trimetilxantină) face ca aceasta să se elimine sub formă de xantină sau de produși de oxidare ai acesteia, și nu sub formă de acid uric, cum se întîmplă cu bazele xantice din constituția acizilor nucleici. De altfel, așa se explică incidența foarte mică, chiar nesemnificativă, a litiazei urice, ca și a tuturor diatezelor urice (guta etc.) la marii consumatori de cafea.

Dacă s-ar elimina cafeina sub formă de acid uric, ar însemna ca, în condițiile consumului crescut de cafea caracteristic societății contemporane, practic toți indivizii care folosesc cafea sau băuturi care conțin cafeină să fie litiazici, ceea ce este departe de realitate.

— structura biochimică a cafeinei, proprie organismului, comună cu cea a componentelor fiziologice, face ca, după epuizarea efectului excitant asupra sistemului nervos central, celula nervoasă să rămînă în

Scanned with OKEN Scanner

starea funcțională inițială (dinaintea stimulării). Aceasta constituie o caracteristică farmacodinamică deosebit de importantă, care permite folosirea unor doze mari de cafeină fără ca, după excitarea acțiunii stimulante nervos-centrale, să inducă stări de epuizare nervoasă. Din acest punct de vedere, cafeina reprezintă cea mai fiziologică substanță excitantă centrală folosită în prezent în acest scop. Celelalte substanțe cu acțiune similară — amfetamina și derivații săi de exemplu —, după epuizarea efectului stimulant, lasă celula într-o stare de prăbușire funcțională, din care, uneori, nu-și mai revine ;

— toleranța pe care o induce cafeina este evidentă în special pentru acțiunile cardiovasculare și renale, cele stimulante central-nervoase fiind nemodificate prin administrări repetate. Această particularitate definește folosirea dozelor mari de cafeină, administrate în vederea acțiunii stimulante a sistemului nervos central, drept abuz, și nu necesitate, deoarece intensitatea efectului este aceeași pentru doze similare la persoane care n-au mai folosit cafeină, ca și la marii consumatori de cafea ;

— variabilitatea extrem de mare a modului de reactivitate individuală la cafeină, care cuprinde o gamă largă de răspunsuri, la extremitățile căreia se situează instalarea imediată a somnului și menținerea în stare de veghe 24—30 de ore, după ingerarea unei doze de 100—200 mg cafeină.

Generalități. În natură, există numeroase plante care conțin cafeină în concentrații variate (în general între 1 și 2,5%), dintre care cele mai utilizate în acest scop sînt :

— *Coffea arabica,* ale cărei fructe — boabele — conțin între 1,5 și 2% cafeină ;

— *Thea sinensis :* frunzele de ceai — denumit chinezesc — conțin între 2 și 3% cafeină ;

— *Teobroma cacao :* fructele acestei plante au un conținut în cafeină inferior celor precedente ;

— *Ilex paraguenssys,* din frunzele căreia se prepară ceaiul Maté, băutură națională a multor țări ale Americii latine, conținînd 1—1,5% cafeină ;

— *Cola mitida* — nucile de *Cola* — din care băștinașii prepară un extract cu concentrație mare de cafeină, care depășește 2—3% ;

— *Paullinia sorbilis* — plantă frecvent răspîndită în bazinul Amazoanelor, este folosită de localnici pentru prepararea unor extracte și infuzii bogate în cafeină.

Scanned with OKEN Scanner

Descoperită întîmplător de către ciobanii ale căror oi au mîncat boabe de cafea [1], fiind apoi agitate toată noaptea și ziua următoare, acțiunea stimulantă centrală constituie explicația extinderii pe plan general a utilizării băuturilor care conțin cafeină. Gustul și mirosul plăcute, conferite de uleiurile volatile și de produșii de torefacție eliberați prin prăjire, au constituit o altă cauză care a dus la creșterea consumului de cafea.

Termenul de „prăjire" nu este corect în cazul cafelei, deoarece nu se folosește grăsime pentru această operațiune. (Prăjirea definește modificările pe care le produce căldura asupra unui aliment, prin intermediul grăsimilor.) Corect, boabele de cafea se frig, deoarece asupra lor acționează direct căldura, fără interpunerea vreunui lichid (grăsime în cazul prăjirii, apa în cazul fierberii).

Băuturile care conțin cafeină sînt : decoctul sau infuzia de cafea (depinde de gust), infuzia de ceai (greșit se prepară decoct), Coca-Cola, Pepsi-Cola, precum și ciocolata, cacaoa, unele băuturi alcoolice (lichiorul de cacao etc.).

Chiar în condițiile utilizării cafelei în cantități moderate, la care se adaugă, ocazional sau sistematic, ingerarea ceaiului, a băuturilor răcoritoare sau alcoolice cofeinate, se realizează un aport zilnic care se cifrează în jur de 0,75—1 g/zi, doză cu mult prea mare față de cele 200—300 mg, care, administrate în 2—3 prize, la interval de 4—6 ore pot asigura stimularea nervoasă centrală necesară obținerii randamentului maxim în activitatea profesională.

Introducerea în uzul curent a extractelor solubile de cafea (Nescafé, Cafea solubilă), dictată de interese economice (facilitarea condițiilor de transport și depozitare, ușurința preparării, valorificarea deșeurilor, resturile de la fabricarea Nescafé-ului fiind cele mai bune îngrășăminte naturale cunoscute pînă în prezent), a condus la abuzuri, prin depășirea dozei necesare, în comparație cu cea de cafea boabe. În plus, introducerea în extractul solubil de cafea a unor substanțe excitante centrale de tipul amfetaminei — practică condamnată de medicină — a contribuit la creșterea incidenței acțiunilor toxice ale cafeinei.

[1] Acțiunea excitantă centrală a efedrinei a fost descoperită tot întîmplător de ciobani, dar la caprele care au mîncat boabe de *Efedra vulgaris*.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere farmacodinamic, cafeina are trei tipuri de acțiuni, comune tuturor bazelor xantice, și anume :

— stimulează sistemul nervos central ;
— stimulează aparatul cardiovascular ;
— crește diureza.

Practic, singura acțiune evidentă și pentru care, de altfel, cafeina este utilizată în terapeutică este cea excitantă centrală. Ea se exercită asupra tuturor etajelor sistemului nervos central, însă în mod dominant și în ordinea cronologiei și a intensității instalării efectului, cea mai afectată este scoarța cerebrală, urmată de bulb și măduva spinării. Dacă asupra scoarței cerebrale acțiunea se exercită atît în cazul activității sale normale, cît și atunci cînd aceasta este deprimată, în cazul funcțiilor vitale bulbare vegetative, acestea sînt stimulate, mai ales, în situațiile în care nivelul activității lor funcționale este scăzut ; de aici, și denumirea de analeptic bulbar acordată cafeinei, mai corectă decît cea de stimulant bulbar. (Noțiunea de analeptic se referă la capacitatea de readucere la normal a activității funcționale scăzute a unui segment al sistemului nervos central). Stimularea pe care cafeina o exercită asupra măduvei spinării este puțin importantă pentru terapeutică, ea constituind, în cazul folosirii dozelor mari, mai degrabă un efect nedorit prin convulsiile pe care le produce.

În utilizarea terapeutică generală, cafeina poate induce unele acțiuni nedorite, care, fără a fi de gravitate deosebită, pot contribui la modificarea schemei terapeutice. În cazul în care supradozarea cafeinei se realizează prin abuzul de băuturi pe bază de cafeină, atunci acțiunile negative ale substanței se materializează prin unele tulburări care creează o senzație de disconfort.

Dintre cele mai importante accidente sau, mai corect, incidente terapeutice pe care le poate induce abuzul de cafeină (indiferent forma sub care se administrează), menționăm tulburările digestive, cardiovasculare și neuropsihice, de intensitate mai mică, dar nu lipsite de importanță, sînt instalarea toleranței și obișnuinței, ca și tulburările respiratorii.

Manifestările digestive se întîlnesc, mai ales, la persoanele care abuzează de cafeină administrată pe cale orală, sub diferite forme : cafea,

Scanned with OKEN Scanner

ceai, băuturi răcoritoare bogate în cafeină (Coca-Cola, Pepsi-Cola etc.), băuturi alcoolice cafeinate, ciocolată etc. Acestea apar cu atît mai frecvent cu cît ingerarea acestor băuturi se face independent de alimentație, între mese, fără ca administrarea lor să fie urmată de ingerarea de alimente. Astfel, băutorii de cafea se plîng deseori de *senzație de arsuri epigastrice, dureri epigastrice* și au frecvent *grețuri.*

Aceste manifestări clinice reprezintă expresia clinică a acțiunii stimulante pe care o exercită cafeina asupra secreției gastrice. Cercetări experimentale și clinice au evidențiat creșterea atît a cantității de suc gastric, cît și a capacității clorhidropeptice a acestuia. Cantitatea de 150—250 mg cafeină diluată în circa 300 ml apă s-a dovedit capabilă să exercite o acțiune stimulantă asupra secreției gastrice superioară alcoolului (în concentrație de 5%), fapt care a determinat folosirea acestei substanțe ca prînz de probă în explorarea capacității funcționale a secreției gastrice, dînd rezultate mai constante chiar decît alcoolul.

Răspunsul secretor gastric la cafeină a fost recomandat și folosit de unii autori atît ca probă funcțională gastrică, cît și pentru valoarea diagnostică și prognostică, fiind de tip patologic la ulceroșii pe cale de vindecare, ca și la cei cu predispoziție la boala ulceroasă.

Cu toate că i se recunoaște în mod unanim cafeinei acțiunea stimulantă asupra secreției gastrice, totuși cercetările efectuate cu cafea decafeinizată au demonstrat că și aceasta este capabilă să exercite un important efect hipersecretor-hiperacid. Probabil este vorba de alte principii active din boabele de cafea, în afara bazelor xantice, care sînt responsabili de stimularea secretorie gastrică.

Ingerarea cantităților mari de cafea de către ulceroși este periculoasă, deoarece crește foarte mult aciditatea gastrică a acestora (care în majoritatea cazurilor este deja crescută), ceea ce duce la accentuarea manifestărilor clinice și favorizează complicațiile de tip hemoragic sau chiar perforația. Același lucru se poate întîmpla și cu persoanele indemne de orice suferință digestivă, deoarece se estimează că circa 1/3 dintre normali prezintă hiperaciditate gastrică.

Privită din acest punct de vedere, ingerarea de cafea în cantități mari este dăunătoare nu numai la ulceroși sau la gastritici, ci și la normali. Cum însă cafeaua reprezintă una dintre plăcerile vieții con-

Scanned with OKEN Scanner

temporane, este greu de crezut că persoanele normale pot accepta ideea reducerii cantității de cafea la 1—2 cești pe zi (1—2 linguriță de cafea conțin 100—300 mg cafeină) și că purtătorii suferințelor digestive de tip ulceros sau gastroduodenitic pot renunța la cafea, ceai și la băuturile răcoritoare care conțin cafeină. O formulă de mijloc — care reduce mult acțiunea iritantă gastrică a cafelei, dar care îi schimbă și calitățile organoleptice — o constituie administrarea cafelei împreună cu frișcă, la temperatura camerei. Ingerarea sa la temperaturi scăzute (de la frigider) sau între mese poate neutraliza avantajul pe care-l oferă frișca, și anume diminuarea secreției gastrice.

Mai trebuie avut în vedere și faptul că marii consumatori de cafea preferă ca aceasta să fie foarte puțin sau de loc îndulcită, ceea ce are ca urmare potențarea efectului propriu al cafeinei asupra secreției gastrice cu cel pe care-l exercită substanțele amare prin mecanism reflex, avînd ca punct de plecare papilele gustative linguale.

De altfel, din acest punct de vedere cafeaua amară se recomandă înainte de masă (în vederea stimulării secreției gastrice prin mecanism direct și reflex), iar după-masă este bine ca aceasta să fie îndulcită și amestecată cu frișcă (pentru neutralizarea acțiunii digestive, păstrînd însă acțiunea stimulantă centrală).

Totuși, dacă sînt greu de aplicat în practică aceste recomandări, atunci este bine ca la 15—30 de minute de la ingerarea cafelei să se mănînce o bucată de pîine cu unt sau o cană cu lapte — recomandări care nu sînt respectate cu foarte multă ușurință de către marii consumatori de cafea. Mai mult chiar, aceștia uzează — cel mai adesea abuzează — și de tutun ; inhalarea nicotinei și a celorlalți produși eliberați prin distilarea uscată a frunzelor de tutun poate accentua și mai mult tulburările secretorii gastroduodenale.

O ceașcă de cafea dimineața, la micul dejun, una după masa de prînz și, eventual, una după masa de seară (pentru cei care continuă activitatea, în special cea intelectuală) sînt suficiente pentru a asigura o stimulare nervoasă centrală capabilă să furnizeze randamentul intelectual sau fizic optim, cu condiția ca la o ceașcă să nu se pună mai mult de o linguriță sau o linguriță și jumătate de cafea.

Este foarte probabil ca numeroase suferințe digestive insuficient de bine încadrate nosografic (gastrite, duodenite, gastroduodenite etc.) să

Scanned with OKEN Scanner

fie expresia clinică a acțiunii iritante pe care o exercită cafeina asupra sucului gastric și asupra mucoasei gastroduodenale atunci cînd este ingerată în cantități mari și în mod regulat.

Tulburările tranzitului intestinal nu sînt de loc rare la consumatorii de cafea, însă numai rareori ele sînt corelate cu abuzul de băuturi care conțin cafeină ; întotdeauna, atît persoana respectivă, cît și medicul sînt tentați să caute cauza tulburării de tranzit în alte habitudini : alimentație, toxiinfecții etc.

Accelerarea tranzitului intestinal se constată mai ales la marii consumatori de cafea, chiar și la cei care folosesc cafea decafeinizată ; aceștia pot avea 2—3 scaune pe zi, de consistență și aspect normale, ceea ce sugerează numai accelerarea tranzitului, fără modificări ale procesului de digestie sau absorbție intestinală.

Responsabilă de creșterea numărului de scaune zilnice la marii consumatori de cafea nu este cafeina, ci diferitele esențe uleioase conținute în boabele de cafea, care, ajunse în intestinul subțire, exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei acestuia și chiar a colonului. În sprijinul acestui punct de vedere pledează lipsa modificărilor de tranzit intestinal la persoanele care folosesc extracte solubile de cafea (Nescafé).

Întîrzierea tranzitului intestinal este întîlnită la marii consumatori de ceai, care pot avea scaun spontan la 2—3 zile.

În acest caz este vorba de taninul pe care-l conține ceaiul, care exercită asupra mucoasei intestinului subțire și a colonului o acțiune astringentă ; în acest mod (coagularea reversibilă a proteinelor de la suprafața mucoasei digestive), progresiunea conținutului intestinal este îngreuiată.

Pentru contracararea acestui efect nedorit este recomandabil ca ceaiul să se facă slab și să fie preparat ca infuzie, și nu ca decoct.

Infuzia (trecerea apei în clocot peste frunzele de ceai sau introducerea frunzelor de ceai în apa clocotită) realizează numai extragerea cafeinei și a unor mici cantități de saponine, pe cînd decoctul (fierberea apei împreună cu frunzele de ceai) extrage, pe lîngă cafeină, și taninul, care este responsabil de întîrzierea tranzitului intestinal. Singura indicație a ceaiului tare (care are culoare mai închisă, datorită conținutului crescut de tanin) o constituie diferitele tulburări digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru obținerea unui ceai bun, care să conțină 150—200 mg cafeină și să fie practic lipsit de tanin, este suficient ca să se treacă apa fiartă printr-o strecurătoare care conține frunzele de ceai sau să se introducă, o dată sau de două ori, în apa clocotită săculețul de celofan care conține frunzele de ceai.

Dacă s-a greșit prea tare ceaiul — respectiv s-a obținut prea mult tanin — se poate adăuga puțin lapte, care datorită proteinelor pe care le conține, reacționează cu taninul, formînd tanați de albumină care precipită, lăsîndu-se la fundul paharului ; acțiunea astringentă, respectiv constipantă, a acestora este redusă.

Tulburările cardiovasculare sînt neînsemnate la doze moderne de cafeină și sînt destul de supărătoare la doze mari fără a fi întotdeauna grave — pentru bolnav.

Modificările frecvenței cardiace sînt percepute, mai ales, atunci cînd frecvența cardiacă crește cu peste 20 de contracții/min.

În doze mici (100 mg), cafeina produce *bradicardie* moderată, cu prelungirea duratei de umplere a ventriculului, cu creșterea debitului-bătaie și chiar cu creșterea debitului-minut, modificări care au un răsunet favorabil asupra organismului.

Mecanismul de producere a bradicardiei este de tip central și constă în stimularea pe care o exercită cafeina asupra centrului cardioinhibitor situat în bulb.

La doze mari (care depășesc 250—500 mg cafeină/zi) se produce, din contră, *tahicardie*, care, prin senzația de palpitații cu ritm rapid sau prin contracțiile cardiace mai puternice care sînt percepute de bolnav (spre deosebire de bradicardie, care poate trece deseori neobservată), creează senzație de disconfort. Creșterea frecvenței cardiace (în general cu 10—30 de contracții/min.) recunoaște un alt mecanism de producere, în comparație cu bradicardia, și anume stimularea directă a miocardului, astfel încît, tahicardia constituie expresia acțiunii batmotrope pe care o exercită cafeina. Prin creșterea excitabilității nodului sinuzal crește numărul de stimuli care pleacă de la acest nivel, ceea ce face ca la nodul atrioventricular și la ventricul să ajungă un număr sporit de stimuli, la care ventriculul răspunde prin contracție.

Aritmia extrasistolică reprezintă o manifestare cardiovasculară pe care o induce cafeina printr-un mecanism asemănător tahicardiei. În

Scanned with OKEN Scanner

acest caz însă, creșterea excitabilității se exercită și asupra fibrei miocardice, nu numai asupra structurilor nervoase ; astfel, creșterea excitabilității musculaturii atriale se poate manifesta clinic prin apariția unor focare ectopice capabile să determine contracția atrială, în afara celor induse de stimulii veniți de la nodul sinoatrial. În general, nefiind urmate de pauză compensatoare, extrasistolele atriale sînt numai uneori percepute de bolnav ; electrocardiografic, se constată numai modificări ale undei *P*, fără alterarea complexelor ventriculare.

În cazul în care excitabilitatea musculaturii ventriculare este predominantă, atunci contracțiile cardiace premature sînt aproape întotdeauna percepute de către bolnav, în special pauza compensatoare ; bolnavii se plîng de senzația de fîlfîială precordială, de senzația de oprire a inimii sau de contracții cardiace foarte puternice. Electrocardiografic, aceste extrasistole apar sub forma complexelor *QRS* modificate în raport cu cele normale.

De altfel, una dintre cauzele cele mai frecvente ale aritmiei extrasistolice, cînd aceasta nu recunoaște cauze organice cardiace (valvulare, miocardice etc.) este abuzul de cafea (asociat sau nu cu abuzul de tutun), suprimarea cafelei ducînd destul de repede la dispariția aritmiei.

Atît bradicardia, cît și tahicardia ar putea fi utile în anumite situații patologice, cînd se urmăresc creșterea forței de contracție a cordului și îmbunătățirea condițiilor cardiohemodinamice. Totuși, dat fiind faptul că stimularea miocardului nu se face cu creșterea corespunzătoare a debitului coronarian, că randamentul este mic în comparație cu consumul de oxigen, cafeina — ca de altfel toate bazele xantice — nu poate fi folosită ca tonicardiac.

Dimpotrivă, chiar la vechii coronarieni, la cardiacii aflați la limita compensării, abuzul de cafeină poate precipita instalarea insuficienței cardiace. De aceea, la această categorie de bolnavi este bine să se atragă atenția asupra dezavantajelor pe care le poate oferi abuzul de băuturi bogate în cafeină, recomandîndu-se reducerea aportului zilnic la aproximativ 100 mg/zi (o ceașcă de ceai sau una de cafea).

Modificările tensionale pe care le poate produce cafeina sînt foarte diferite în funcție atît de reactivitatea individuală a organismului, cît și de teritoriul vascular. Modificările presiunii sanguine pe care le deter-

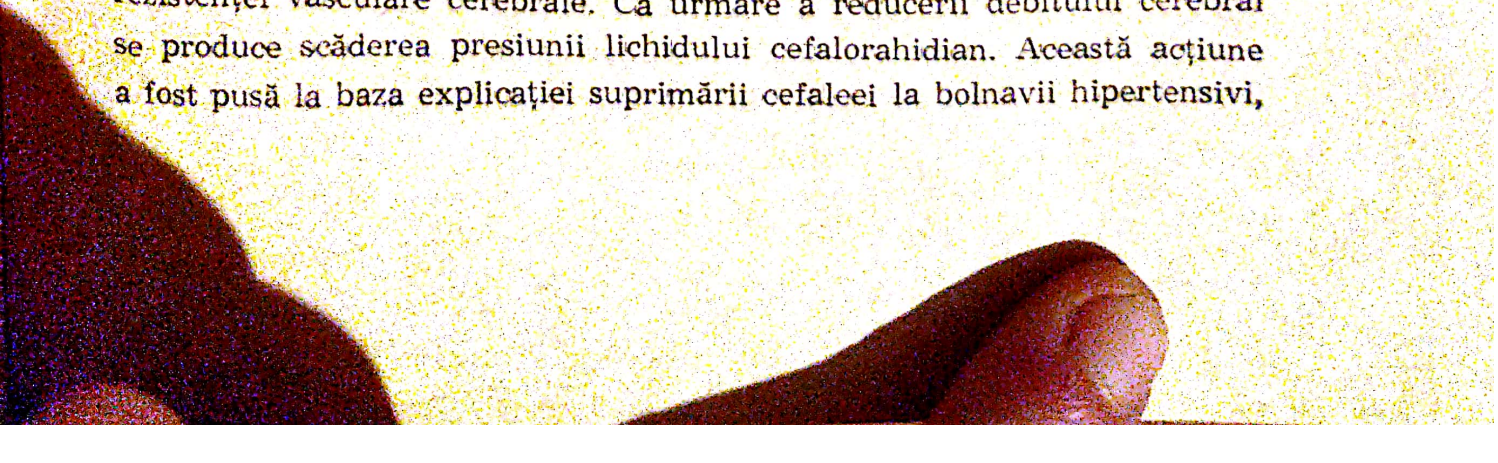
mină cafeina sînt rezultanta celor două acțiuni ale sale : stimularea centrilor circulatori bulbari și vasodilatația periferică prin mecanism musculotrop, astfel încît acțiunea vasodilatatoare periferică (evidentă pentru toate purinele) este contracarată de acțiunea excitantă centrală ; aceasta înseamnă că, la doze terapeutice, cafeina nu are nici o acțiune asupra presiunii sanguine. Din acest punct de vedere, părerea conform căreia cafeaua (respectiv cafeina) crește tensiunea la hipotensivi nu este conformă cu realitatea. Din contră chiar, injectarea pe cale intravenoasă a cafeinei în doză de 150—250 mg produce o *scădere bruscă tensională* care însă, fiind tranzitorie, nu are semnificație patologică. În explicarea mecanismului de producere a acestei scăderi tensionale bruște s-a incriminat inițial acțiunea deprimantă a miocardului, iar ulterior, precipitarea cafeinei în sînge (preparatele de cafeină care se pot administra și pe cale intravenoasă precipită destul de ușor la pH-ul sîngelui).

De aici, necesitatea administrării lente a cafeinei, ca și a tuturor bazelor xantice de altfel, cînd se folosește calea intravenoasă.

Cercetările pletismografice au evidențiat creșterea greutății și a volumului organului respectiv după administrarea de cafeină, ceea ce atestă o importantă acțiune vasodilatatoare a acestei substanțe.

Dacă în condiții normale cele două grupe de factori — cei care au tendința la creșterea presiunii sanguine (stimularea vasomotorie centrală și stimularea directă a miocardului) și cei care au tendința la scăderea acesteia (stimularea centrală a vagului și vasodilatația periferică musculotropă) — se contracarează reciproc, în condiții patologice poate predomina una sau alta dintre acțiunile cafeinei asupra presiunii arteriale.

Mult discutata acțiune a cafeinei asupra vaselor cerebrale a fost tranșată, foarte probabil, abia în ultimul timp cu ajutorul metodelor de explorare radioizotopică. Astfel părerea inițială conform căreia cafeina produce vasodilatație cerebrală a fost infirmată de datele moderne, care arată că, din contră, sub influența cafeinei — ca și a celorlalte baze xantice, de altfel — *scade debitul sanguin cerebral*, consecutiv creșterii rezistenței vasculare cerebrale. Ca urmare a reducerii debitului cerebral se produce scăderea presiunii lichidului cefalorahidian. Această acțiune a fost pusă la baza explicației suprimării cefaleei la bolnavii hipertensivi,



Scanned with OKEN Scanner

după administrarea de cafeină (sau de preparate antinevralgice care conțin și cafeină), explicație contestată de alți autori, care consideră că dispariția cefaleei este mai degrabă rezultatul creșterii tonusului vascular cerebral, decît al modificării presiunii lichidului cefalorahidian.

Asupra circulației coronariene, modalitatea de acțiune a cafeinei este, pe de o parte, complexă, iar pe de altă parte, controversată. Într-adevăr, prin mecanism musculotrop direct, cafeina, ca și toate celelalte baze xantice utilizate în terapeutică, produce vasodilatație ; printr-un mecanism stimulant central, relaxarea musculaturii netede a vaselor coronare este redusă pînă la neutralizare, astfel încît debitul coronarian rămîne practic nemodificat după administrarea de cafeină în doze terapeutice. Prin creșterea excitabilității miocardice (atît a miocardului contractil, cît și a celui sincițial), la marii consumatori de cafea se produce tahicardie, care, în condițiile creșterii consumului de oxigen, poate precipita apariția acceselor de *angor pectoris* sau să le crească frecvența la vechii anginoși. În plus, nu trebuie omisă nici problema, mult discutată în prezent, a capacității aterogene a cafeinei. La persoanele cu ateroscleroză coronariană, pe lîngă posibilitatea accentuării procesului aterosclerotic, cafeina poate declanșa manifestări de insuficiență coronariană acută sau să le agraveze pe cele preexistente.

Există, de asemenea, posibilitatea decompensării cardiace la bolnavii cu diferite suferințe coronariene, cardiace, valvulare, mai ales în condițiile unui consum exagerat de cafea sau de băuturi care conțin cafeină.

Tulburările respiratorii sînt întîlnite la marii consumatori de cafea, care se plîng, uneori de o *senzație de disconfort respirator*. Ca și în cazul centrilor vasculari, stimularea centrilor respiratori bulbari este cu atît mai evidentă, cu cît activitatea acestora este mai deprimată. La doze mici și medii (100—200 mg) de cafeină, stimularea respiratorie este puțin evidentă și, de cele mai multe ori, poate trece neobservată. Totuși, fără a se putea da o explicație convingătoare, se menționează eficacitatea net superioară ca excitant respirator central a cafeinei injectate parenteral (subcutanat sau intravenos, lent), în comparație cu cea administrată pe cale orală. Creșterea amplitudinii respiratorii, a minut-volumului respirator care se produce sub influența cafeinei este rareori sesizată de bolnav ; el sesizează însă creșterea frecvenței respiratorii și scăderea

amplitudinii mișcărilor respiratorii, ceea ce creează senzația de umplere insuficientă cu aer a plămînilor.

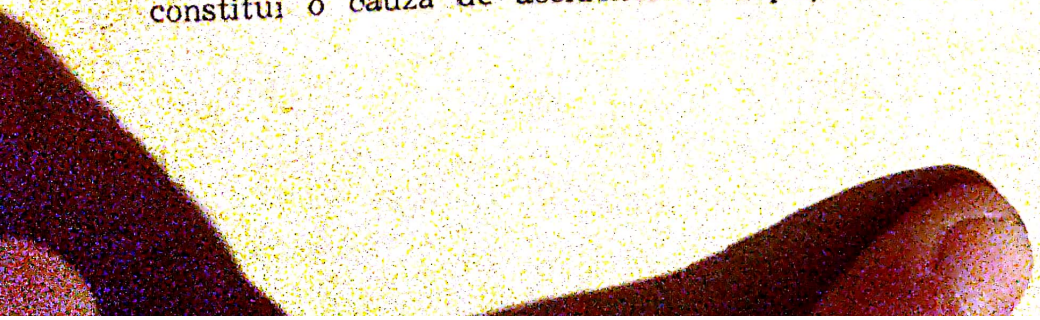
Senzația de disconfort respirator, împreună cu palpitațiile, irascibilitatea și tulburările de somn constituie cele mai frecvente manifestări clinice induse de cafeină, întîlnite, mai ales (sau de regulă), la marii consumatori de cafea.

La bolnavii cu insuficiență respiratorie de origine centrală, la care activitatea centrilor respiratori bulbari este scăzută, administrarea de cafeină contribuie la refacerea sensibilității acestor centri la stimulul fiziologic reprezentat de bioxidul de carbon.

Manifestările neuropsihice care apar în condițiile administrării cafeinei în doze mari și timp îndelungat constă în exagerarea acțiunii excitante pe care substanța o exercită asupra diferitelor etaje ale sistemului nervos central. Într-adevăr, stimularea funcțiilor psihice, senzoriale și senzitive. Dispariția senzației de somn și de oboseală fizică constituie principalele acțiuni ale cafeinei pentru care, de altfel, se utilizează în terapeutică. Plecîndu-se de la aceste efecte utile, s-a căutat ca prin folosirea băuturilor care conțin cafeină să se realizeze creșterea performanțelor intelectuale și fizice din cursul zilei. Exagerările în această privință nu au întîrziat să apară, astfel încît, în mod nejustificat din punct de vedere terapeutic sau farmacodinamic, se ingeră cantități mari de cafea în cursul zilei, după-amiază și chiar seara, în afara ceaiului de dimineață și a eventualelor băuturi răcoritoare cafeinate, care se consumă în cursul aceleiași zile.

În aceste condiții apar manifestări care traduc exacerbarea acțiunilor psihice ale cafeinei, marii consumatori de cafea fiind *irascibili și prezentînd o stare permanentă de anxietate, agitație psihomotorie, logoree.* Uneori, aceștia au *cefalee rebelă la medicația antialgică obișnuită, imaginație bogată, ideație rapidă* (nu întotdeauna corectă, însă), putînd evolua pînă la *deliruri*. Stimularea puternică a funcțiilor senzoriale, mai corect a centrilor corticali ai funcțiilor senzoriale, conduce la apariția, la aceste persoane a senzațiilor de *zgomote în urechi* (acufene) și de *scîntei sau „muște zburătoare" în cîmpul vizual* (fosfene).

Pe lîngă alte neplăceri pe care le produce excesul de cafeină, la conducătorii auto consumul exagerat de cafea poate fi periculos, deoarece stimularea senzorială, în special cea vizuală, nu mai permite aprecierea corectă a distanței, a vitezei de deplasare a celorlalte vehicule și poate constitui o cauză de accidente la depășiri, la angajări în curbe etc.



Scanned with OKEN Scanner

Tulburările de somn sînt destul de frecvent întîlnite la cei care abuzează de cafea și, cu toate că sînt destul de supărătoare, nu sînt însă suficient de convingătoare pentru a determina sau impune limitarea consumului de cafea la strictul necesar. Faptul că nu se instalează obișnuință și toleranță față de acțiunea excitantă centrală face inutilă mărirea dozei zilnice de cafeină (respectiv de cafea) la consumatorii cronici de cafea și chiar în condițiile unor activități intelectuale sau fizice deosebite.

Folosirea băuturilor cafeinate după-amiaza și seara întîrzie instalarea somnului, îl superficializează, determinînd trezirea la cel mai mic zgomot, sau chiar împiedică instalarea acestuia. A doua zi, cel care face excese de acest sens este insuficient odihnit, randamentul său va fi mai mic, ceea ce îl determină la creșterea dozei de cafea, după care intră într-un cerc vicios, din care iese numai cu mare greutate ; aceasta atît datorită lui însuși, cît și anturajului, în condițiile căruia este greu să reziste tentației unei noi cafele (adăugată la altele, băute pînă atunci).

Examenul obiectiv al acestor persoane evidențiază hiperreflectivitate osteotendinoasă, ceea ce traduce, pe lîngă excitația scoarței, și stimularea măduvei spinării.

Acțiunea excitantă asupra măduvei devine evidentă numai la doze mari și după administrări îndelungate de cafeină, fiind manifestată prin creșterea tonusului musculaturii striate și chiar prin convulsii tonice (contracții atît ale agoniștilor, cît și ale antagoniștilor).

La comițiali mai ales, dar nu numai la ei, se produc convulsii tonico-clonice — expresie a acțiunii excitante pe care o exercită cafeina asupra scoarței cerebrale și măduvei spinării.

Este foarte probabil ca multe dintre suferințele digestive și dintre manifestările neuropsihice, interpretate ca gastrite cronice, gastroduodenite, nevroză astenică, suprasolicitare etc., să fie, în realitate, manifestări de supradozare, acțiuni nedorite ale cafeinei, care se întîlnesc la marii consumatori de cafea.

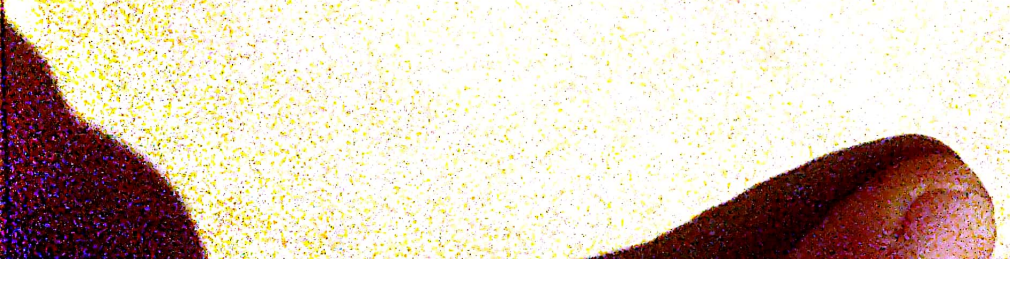
După 1—2 săptămîni de la suprimarea consumului de cafea sau de băuturi cafeinate, aceste tulburări neuropsihice diminuează și dispar, somnul se normalizează, iar persoanele respective își recapătă liniștea psihică.

Modificările urinare constituie, în majoritatea cazurilor, acțiuni dorite ale cafeinei, creșterea diurezei fiind realizată, în special, cu ajutorul

Scanned with OKEN Scanner

bazelor xantice pînă nu de mult, cînd, în afara diureticelor mercuriale, cei mai folosiți erau derivații purinici (cafeina, teofilina, teobromina). Mecanismul prin care cafeina și ceilalți derivați xantici produc creșterea diurezei este insuficient explicat, multiplele teorii și multiplele locuri unde se consideră că intervin în procesul de filtrare și resorbție renală fiind insuficient de convingător argumentate. Creșterea fluxului sanguin renal, creșterea permeabilității membranei glomerulare renale — considerate ca principal mecanism al producerii diurezei — nu sînt conforme cu realitatea. Apa, electroliții, sărurile și proteinele cu greutate moleculară inferioară față de 60 000 trec în virtutea legilor fizice, din artera glomerulară în capsula glomerulară, totalizînd circa 200 l/24 de ore — urina primitivă —, rămînînd, după resorbția tubulară, aproximativ 1—1,5 l urină definitivă. Or, creșterea filtratului glomerular sau a fluxului sanguin renal cu cîțiva zeci de litri, pentru a crește cantitatea de urină definitivă cu 0,5 litri, reprezintă un mijloc neeficient pentru organism, necesitînd modificări hemodinamice serioase, care pot pune sub semnul întrebării însăși existența acestuia. De aceea, este cu mult mai fiziologic, mai economic pentru organism, ca pentru creșterea diurezei să se reducă resorbția tubulară a apei și electroliților numai cu 1%, pentru a crește diureza cu 1 litru. De altfel, cafeina nu produce modificări cardiohemodinamice de intensitate atît de mare, încît să se presupună că, sub acțiunea sa, diureza crește datorită augmentării cantității de filtrat glomerular sau datorită vasodilatației arterelor glomerulare. Ceea ce însă poate realiza (ca și celelalte baze xantice, de altfel) este scăderea hidrofiliei proteinelor plasmatice, apa care le înconjură putîndu-se detașa ușor de pe aceste structuri și trece în nefron prin filtrare glomerulară ; de asemenea, se pare că este favorizată trecerea apei din sectorul interstițial în cel vascular, de unde este eliminată prin urină. Așadar, este vorba de un mecanism diuretic extrarenal al cafeinei și, mai puțin sau de loc, renal ; inhibarea resorbției tubulare a apei și electroliților hidrofili nu a putut fi dovedită în mod convingător pentru nici una dintre bazele xantice folosite în terapeutică.

Din contră, chiar prin acțiunea stimulantă a sistemului nervos central, inclusiv a hipotalamusului, cafeina crește secreția de hormon antidiuretic, ceea ce conduce la creșterea resorbției de apă la nivelul porțiunii terminale a tubilor contorți distali și la nivelul tubilor colectori. Dar acest mecanism antidiuretic intrînd în acțiune mai tîrziu, efectul



diuretic al cafeinei care se evidențiază în primele 2—4 ore de la administrare este de origine extrarenală.

Tahifilaxia — scăderea intensității acțiunii, pe măsura repetării frecvente a administrării — este evidentă, în cazul cafeinei pentru toate celelalte acțiuni, în afara celei excitante a sistemului nervos. Cum toate celelalte acțiuni ale cafeinei sînt reduse ca intensitate, indicația principală a acestei substanțe o constituie stimularea activității sistemului nervos central. Or, tocmai în acest caz în care prin consum repetat de cafea (respectiv cafeină) se urmărește creșterea activității psihice, senzoriale și motorii, nu sînt necesare doze mai mari decît cele terapeutice (150—200 mg/zi).

Din acest punct de vedere apare nejustificată creșterea consumului de cafea — fenomen constatat pe plan mondial.

La copii, stimularea nervoasă centrală pe care o produce cafeina este de intensitate mult superioară celei întîlnite la adult. Pe lîngă agitație psihomotorie pe care o produce, ceea ce îngreunează alimentația copilului, poate favoriza, prin mecanism stimulant cortical și medular, producerea acceselor convulsive — accident terapeutic destul de temut la această vîrstă. În acest sens, este bine să se aibă în vedere că și cacaoa, care se dă destul de des copiilor, conține, pe lîngă teobromină, și cafeină ; o ceașcă de cacao pe care un copil o bea la una din mese conține circa 50 mg cafeină, doză care este prea mare în raport cu greutatea corporală. În plus, nu trebuie neglijat nici faptul că, în cantități mari, cacaoa, împiedică absorbția intestinală a calciului.

Dat fiind structura purinică și greutatea sa moleculară mică, cafeina trece foarte ușor din sînge în țesuturi, repartizîndu-se uniform în diferitele organe, așa cum la fel de ușor trece prin bariera feto-placentară. Consumul de cafea în timpul sarcinii trebuie, dacă nu suprimat, cel puțin redus la minimum, astfel încît să nu depășească un aport de 50—100 mg cafeină/zi.

*

Utilizarea în terapeutică a cafeinei se datorește acțiunii sale stimulante asupra sistemului nervos central ; atributul de excitant pur, fiziologic acordat cafeinei se referă la capacitatea substanței de a lăsa celula nervoasă în starea de activitate în care se afla înaintea admi-

nistrării sale. Toate substanțele excitante centrale, după epuizarea efectului stimulant asupra sistemului nervos central, lasă celula nervoasă într-o stare de deprimare, de prăbușire funcțională, care poate fi generatoare de accidente grave, chiar letale. Cafeina, prin structura sa chimică purinică — structură fiziologică proprie acizilor nucleici —, este lipsită de toxicitatea tuturor celorlalte substanțe excitante nervoase.

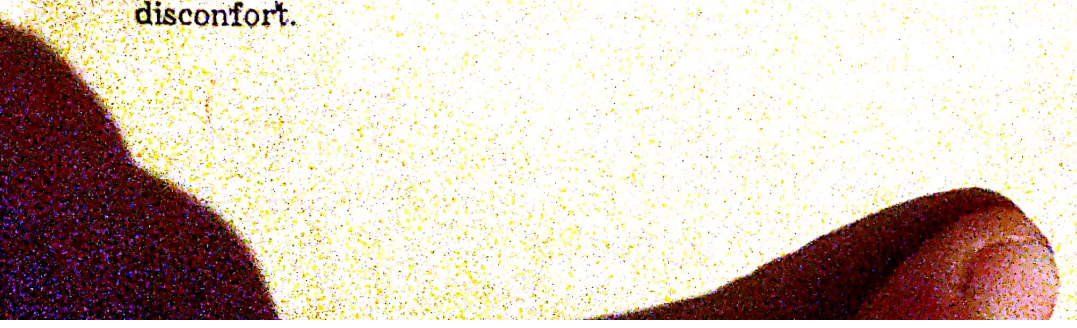
Nu atît pentru acțiunile sale farmacodinamice, cît, mai ales, pentru calitățile organoleptice ale cafelei, ceaiului și ale băuturilor răcoritoare cafeinate, s-a ajuns la folosirea excesivă a acestora, respectiv la consumarea de cafeină în cantități foarte mari.

Pe lîngă riscul stimulării procesului de aterogeneză — care nu este de loc neglijabil —, consumul exagerat de cafea și de alte băuturi cafeinate este responsabil de producerea unor tulburări (digestive, neuropsihice, cardiovasculare) care, chiar dacă nu sînt grave, sînt destul de supărătoare, creînd o stare de disconfort, mai neplăcută, mai greu suportată de organism decît neadministrarea preparatului cafeinat.

Cum însă cafeaua, ceaiul și băuturile răcoritoare cafeinate au devenit componente ale alimentației fiziologice ale omului contemporan, pentru păstrarea valorii lor biologice și energizante, trebuie evitat abuzul în folosirea lor. Calitățile organoleptice ale acestor băuturi, în special ale cafelei, pot constitui punctul de plecare a consumului exagerat, ceea ce poate contribui la apariția unor acțiuni negative care necesită un tratament corectiv.

De la efectul psihoenergizant, dorit și realizat prin ingerarea băuturilor cafeinate, se poate ajunge la scăderea capacității de concentrare, la scăderea randamentului intelectual și fizic, la irascibilitate și conflicte, insomnii și cefalee, care, toate, scad capacitatea individuală de acomodare la ritmul vieții contemporane, care este din ce în ce mai alert.

Savoarea unei cești de cafea, de ceai sau de cacao, ca și a băuturilor răcoritoare cafeinate (în multe țări devenite chiar băuturi naționale) și rafinamentul la care s-a ajuns în prepararea lor constituie suficiente argumente care pledează în favoarea sau chiar obligă la utilizarea rațională a acestor băuturi, pentru evitarea transformării lor, dintr-o plăcere a omului contemporan, într-o sursă generatoare a unei stări de disconfort.



Scanned with OKEN Scanner

AMFETAMINA ȘI DERIVAȚII SĂI

(Benzedrin, Aktedron, Psychoton,
Ortedrin, Coridran, Dexedrina, Maxiton, Pervitin)

Generalități. Amină simpaticomimetică strîns înrudită structural cu efedrina, amfetamina are față de aceasta unele particularități farmacodinamice care îi conferă un mai larg spectru de acțiune, fiind utilizată și în alte situații, în care efedrina nu este indicată. Astfel :

— acțiunea excitantă centrală este mult mai puternică, de circa 15—20 de ori, ceea ce face ca același efect stimulant central să se exercite la doze de 3—5 mg, față de 50—100 mg efedrină ;

— durata acțiunii este mai mare, ca urmare a rezistenței moleculei la acțiunea aminooxidazelor ; după 48 de ore de la administrarea unei doze terapeutice, în organism rămîn încă circa 50% din cantitatea ingerată. Tot datorită acestei particularități, amfetamina este rezistentă și la sucul gastric, fapt care-i conferă avantajul (față de adrenalină și noradrenalină) administrării pe cale orală ;

— existența în moleculă a unui atom de carbon asimetric (substanța este din punct de vedere chimic β-fenilizopropilamină) conferă amfetaminei posibilitatea existenței sub trei forme izomere : derivatul levogir, dextrogir și cel racemic *(d, l)* ;

— spre deosebire de toate celelalte substanțe izomere, amfetamina dextrogiră este mai activă decît derivatul levogir (derivatul dextrogir este mai activ asupra sistemului nervos central, pe cînd la cel levogir predomină acțiunea cardiovasculară). Aceasta constituie, de altfel, și explicația utilizării terapeutice pe scară largă a d-amfetaminei (în scop stimulant central) în comparație cu l-amfetamina, care, în ce privește acțiunile cardiovasculare, este depășită de alte substanțe mai active și mai puțin toxice.

În terapeutică amfetamina bazică nu se poate utiliza, deoarece, fiind un lichid volatil, se evaporează rapid atît sub formă de bază, cît și sub formă de carbonat de amfetamină (în contact cu bioxidul de carbon din atmosferă). Sub formă de bază se folosește pentru acțiunea vasoconstrictoare locală (nazală), fiind administrată în inhalații ; dar, din cauza exagerărilor și abuzurilor generatoare de acțiuni toxice de ordin general, s-a renunțat la folosirea amfetaminei pe cale inhalatoare, pentru acțiunea

Scanned with OKEN Scanner

decongestivă a mucoasei nazale folosindu-se derivați lipsiți de acțiune stimulantă centrală (propilhexedrina, de exemplu).

Pentru administrarea pe cale generală se folosesc diferite săruri ale amfetaminei, care sînt substanțe solide, nevolatile ; dintre acestea, cele mai utilizate sînt :

— amfetamina sulfurică = Benzedrină, Aktedron, Psychoton, Ortedrine, Phenedrine
— amfetamina fosforică
— amfetamina acetilsalicilică = Coridran
— dextro-amfetamina sulfurică = Dexedrina
— dextro-amfetamina tartrică = Maxiton
— d, *l*-dezamfetamina
— d-metilamfetamina clorhidrică = Tonedron, Pervitina

Sub denumirea de amfetamină se înțelege derivatul racemic (d, *l*-amfetamina), pentru derivații cu o anumită activitate optică folosindu-se ca prefix prima literă a cuvîntului care definește tipul izomerului optic respectiv. Cum în terapeutică amfetamina și derivații săi se folosesc exclusiv sau aproape exclusiv pentru acțiunea excitantă asupra sistemului nervos central, practic în nomenclatorul terapeutic se va întîlni numai d-amfetamina, l-amfetamina fiind părăsită.

Pentru a potența acțiunea centrală sau pentru a neutraliza unele dintre efectele nedorite ale sale, amfetamina se asociază cu diferite substanțe, dintre care unele sînt chiar preparate industriale, ca de exemplu :

— Ortenal, care conține 5 mg amfetamină și 100 mg fenobarbital ;
— Dopamine, compusă din sulfat de d, l-amfetamină 1 mg, cafeină 6 mg și gluconat de calciu, Cola și fosfat tricalcic ;
— Maxiton glutamic, care conține amfetamină tartrică 0,26 mg, asociată cu acid glutamic 400 mg.

Utilizată inițial în scop stimulant central, amfetamina a fost ulterior folosită ca *dopping*, la oameni și la animale, practică responsabilă de numeroase accidente letale, care a costat multe vieți de sportivi de performanță (ciclișți, piloți de încercare) și chiar de combatanți pe cîmpul de luptă.

Reconsiderarea acțiunilor amfetaminei a condus la stabilirea valorii sale terapeutice în cadrul arsenalului medicamentos modern și la instituirea restricțiilor în prescrierea și administrarea sa. Astfel, în majoritatea țărilor avansate, folosirea amfetaminei este sub controlul organelor sanitare, fapt care a dus la reducerea simțitoare a accidentelor terapeu-

tice grave ; mai mult chiar, controlul *anti-dopping* al sportivilor înaintea competițiilor vizează, în mod expres, amfetamina și derivații săi.

Limitarea indicațiilor clinice ale amfetaminei la situațiile în care este necesar un anumit grad de stimulare a activității nervoase a condus la reducerea simțitoare a intensității acțiunilor negative ale substanței, pe lîngă dispariția accidentelor mortale. Pe măsură ce acest tip de medicație s-a introdus în tratamentul obezității și pe măsura generalizării acestui tratament, s-a constatat o recrudescență a accidentelor terapeutice, ca urmare a tentației multor persoane de a reveni în timp mai scurt la/spre greutatea ideală, prin creșterea, din proprie inițiativă, a dozelor folosite. Acumularea unei anumite experiențe în tratamentul creșterii peste normal a greutății corporale cu ajutorul amfetaminei, ca și realizarea pe cale de sinteză a unor substanțe anorexiante lipsite de efect excitant central (sau cu efect stimulant minim) au definit tot mai bine locul pe care amfetamina și derivații săi îl ocupă în cadrul arsenalului terapeutic modern.

Astfel, în doze care să nu depășească 9—10 mg/zi, administrată pe perioade scurte de timp (3—5—7 zile) — la nevoie curele următoare fiind separate de precedentele de un interval de 7—14 zile —, amfetamina s-a dovedit de un real folos în tratamentul stărilor depresive și în cura de slăbire. În utilizarea terapeutică, indiferent de indicație, trebuie să se aibă în vedere cîteva dintre particularitățile metabolice și farmacodinamice ale amfetaminei, ca de exemplu :

— Prin administrarea unor doze mari sau timp prelungit, după epuizarea efectului stimulant central, celula nervoasă rămîne la un nivel funcțional inferior celui dinaintea administrării amfetaminei. Așa se explică astenia, adinamia și stările de depresiune care se constată, uneori, după întreruperea administrării substanței. La fel se explică și morțile subite la persoanele care au primit doze mari de amfetamină pentru diferite scopuri (cucerirea unor poziții-cheie pe frontul de luptă, menținerea unui randament crescut în timpul curselor automobilistice de lungă durată etc.), la care stimularea puternică a sistemului nervos central a fost urmată de prăbușirea activității sale funcționale.

— După utilizarea repetată apare obișnuință, pentru obținerea aceluiași efect fiind necesare doze din ce în ce mai mari. Acest aspect este întîlnit atît în ceea ce privește acțiunea excitantă centrală (la bolnavii cu afecțiuni psihice s-a ajuns la doze de 300 pînă la 800 mg amfetamină/zi), cît și în ceea ce privește acțiunea anorexiantă. De aici, posibilitatea creșterii incidenței și intensității acțiunilor adverse ale substanței.

Scanned with OKEN Scanner

— Administrarea fără discernămînt poate conduce la instalarea eufomaniei, mai ales la persoanele nevrotice, care este periculoasă atît prin ea însăși, cît și prin asocierea ei cu abuzul de fenobarbital și de alcool.

Utilizarea terapeutică a amfetaminei este grevată de numeroase acțiuni adverse, unele dintre ele de gravitate mare, care pot impune modificarea posologiei sau chiar renunțarea la acest tip de medicație. Cele mai importante dintre acestea sînt : tulburările digestive, manifestările cardiovasculare, tulburările neuropsihice, tulburările urinare, ca și obișnuința, eufomania și tahifilaxia.

Tulburările digestive constituie, în afara reducerii apetitului în condițiile curei de slăbire, efecte nedorite care îngreuiază, uneori, conducerea tratamentului. Este vorba de *senzația de uscăciune a mucoasei bucale, linguale și faringiene, gustul amar persistent*, pe care le percep persoanele care primesc amfetamină, la scurt timp de la instituirea acestei medicații.

Este foarte probabil că asupra secreției glandelor salivare amfetamina și derivații săi exercită o acțiune inhibitoare, ceea ce face ca persoanele respective să perceapă senzația neplăcută de uscăciune a gurii și chiar dificultate la înghițit. Gustul amar poate fi corelat cu micile cantități de substanță care se elimină prin secreția salivară și chiar cu cantitățile infime care se elimină pe cale respiratorie (forma volatilă, de amfetamină bază).

Uneori, bolnavii care urmează tratament amfetaminic se plîng de *grețuri, eructații, flatulență și crampe abdominale.*

Cercetările experimentale au evidențiat modificări importante ale activității motorii a tubului digestiv. Astfel, motilitatea gastrică este inițial stimulată, încît evacuarea conținutului gastric este accelerată, după care activitatea motorie este inhibată. Pilorul normal răspunde prin spasm ; spre deosebire de această situație, spasmul pilloric este lizat de către amfetamină. Aceste date experimentale nu pot fi transpuse în clinica umană decît parțial, reactivitatea organismului uman fiind foarte variabilă și imprevizibilă.

Tulburarea tranzitului intestinal poate fi, în unele cazuri, mai supărătoare decît celelalte manifestări digestive, chiar dacă este mai rar întîlnită decît precedentele. Unii bolnavi răspund la amfetamină prin *accelerarea tranzitului intestinal*, iar alții, din contra, prin *constipație*. Nici tipul răspunsului intestinal sub influența tratamentului cu amfetamină sau cu derivații acesteia nu poate fi prevăzut. În experiment pe animal, amfetamina produce relaxarea musculaturii netede a colonului, cu atît

Scanned with OKEN Scanner

mai mult, cu cît aceasta se află în spasm. Încercările de utilizare a amfetaminei în vederea suprimării spasmului pilloric și în colita spastică nu au dus la obținerea rezultatelor scontate.

Este posibil ca micile cantități de substanță care ajung la nivelul colonului (amfetamina absorbindu-se aproape în întregime în intestinul subțire) să exercite asupra musculaturii netede a acestuia o ușoară acțiune inhibitoare, care să se exteriorizeze prin întîrzierea tranzitului intestinal ; aceasta, mai ales, la persoanele cu tendință spontană la constipație. În condițiile în care, din diferite motive, ajung în ileon și în colon cantități mai mari de substanță activă (doze zilnice mari, tulburări gastrice și intestinale diverse etc.), acestea vor exercita o acțiune stimulantă asupra musculaturii extremității distale a tubului digestiv, cu creșterea consecutivă a numărului de scaune eliminate pe zi.

Cînd devine supărătoare prin intensitate sau prin durată, modificarea tranzitului intestinal indusă de amfetamină și derivații săi se tratează prin substanțe constipante (săruri insolubile de calciu) sau, din contra, prin substanțe cu acțiune lubrifiantă—purgativă (uleiul de ricin, fenolftaleina, purgativele antrachinonice).

Scăderea apetitului, care poate evolua pînă la inapetență, constituie acțiunea principală în tratamentul obezității și în cura de slăbire și reprezintă un efect nedorit în toate celelalte situații în care amfetamina se administrează în vederea valorificării acțiunii sale stimulante asupra sistemului nervos central.

Mecanismul de producere a scăderii apetitului este complex, la realizarea lui participînd mai mulți factori, și anume :

— acțiunea excitantă centrală ; în sprijinul acestei interpretări pledează nemodificarea apetitului după denervarea tractului digestiv, pe de o parte, și persistența, chiar sub tratament amfetaminic, a bulimiei apărute după lobotomia frontală la bolnavii psihici ;

— reducerea acuității olfactive și gustative, a acesteia din urmă în special, dar nu exclusiv, pentru dulciuri ;

— inhibarea reacțiilor vegetative, mai cu seamă a celor de tip parasimpatic, care însoțesc ingerarea alimentelor ;

— reducerea secreției salivare care este suficientă, singură, pentru a scădea sensibil apetitul, dar și prin dificultatea la înghițit pe care o produce. Părerea conform căreia în explicarea anorexiei postamfetaminice mai intervine și scăderea secreției gastrice nu este reală, deoarece

experimental, pe animal, cît și în clinică chimismul gastric nu a suferit modificări semnificative.

Eficacitatea amfetaminei în cura de slăbire sau în tratamentul obezității se bazează atît pe acțiunea anorexiantă a substanței, cît și pe creșterea metabolismului cu 10—20% față de normal (creșterea și accelerarea arderilor tisulare).

În cazul administrării amfetaminei în cura de slăbire trebuie să se țină seama de faptul că, după 2—3 săptămîni de tratament, se instalează obișnuința pentru acțiunea anorexiantă, ceea ce impune creșterea progresivă a dozelor zilnice, pentru obținerea aceluiași efect. Tocmai de la această constatare s-a plecat atunci cînd s-a recomandat ca o cură de amfetamină să nu depășească 2 săptămîni, la nevoie putînd fi intercalată o altă substanță anorexigenă.

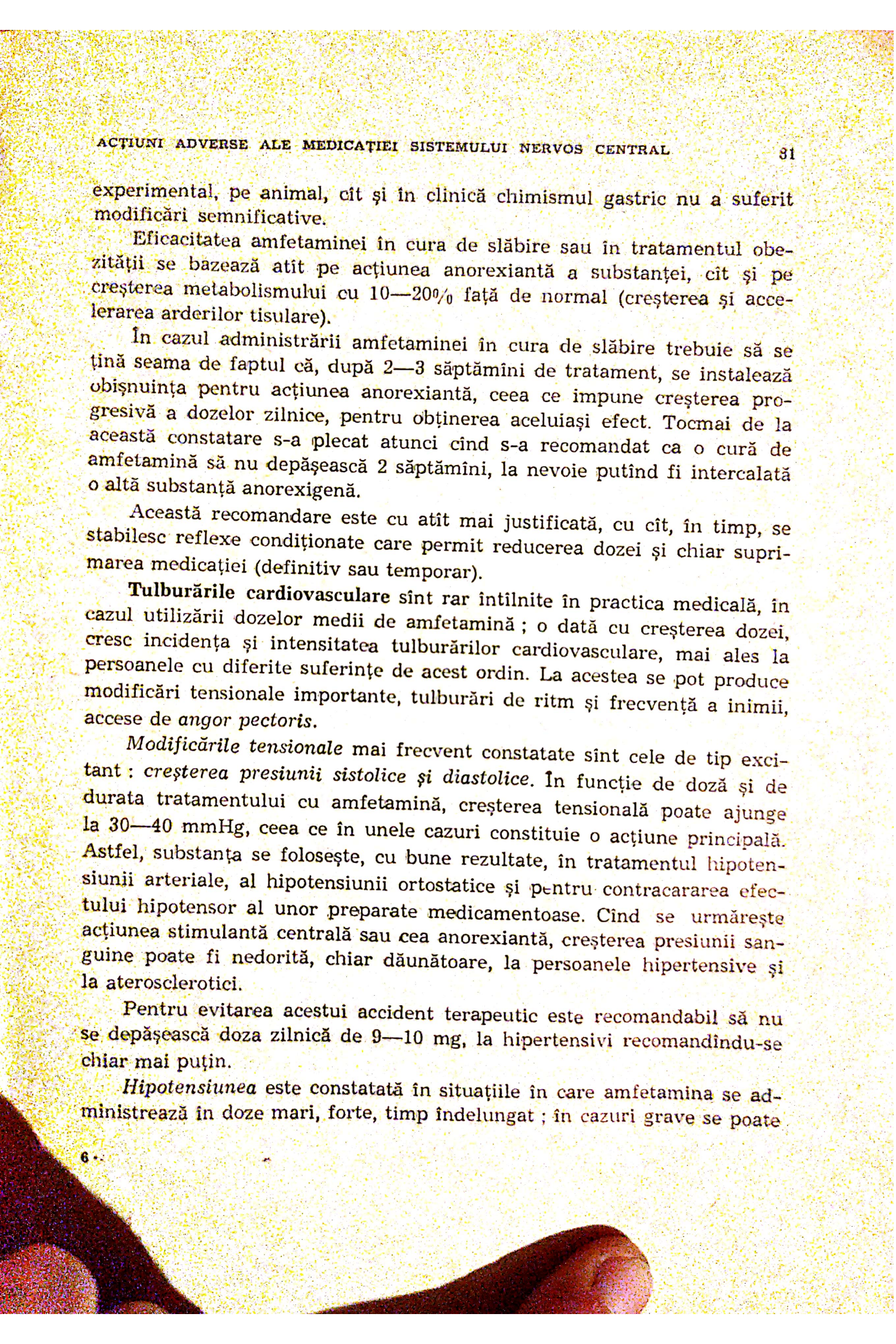
Această recomandare este cu atît mai justificată, cu cît, în timp, se stabilesc reflexe condiționate care permit reducerea dozei și chiar suprimarea medicației (definitiv sau temporar).

Tulburările cardiovasculare sînt rar întîlnite în practica medicală, în cazul utilizării dozelor medii de amfetamină ; o dată cu creșterea dozei, cresc incidența și intensitatea tulburărilor cardiovasculare, mai ales la persoanele cu diferite suferințe de acest ordin. La acestea se pot produce modificări tensionale importante, tulburări de ritm și frecvență a inimii, accese de *angor pectoris*.

Modificările tensionale mai frecvent constatate sînt cele de tip excitant : *creșterea presiunii sistolice și diastolice*. În funcție de doză și de durata tratamentului cu amfetamină, creșterea tensională poate ajunge la 30—40 mmHg, ceea ce în unele cazuri constituie o acțiune principală. Astfel, substanța se folosește, cu bune rezultate, în tratamentul hipotensiunii arteriale, al hipotensiunii ortostatice și pentru contracararea efectului hipotensor al unor preparate medicamentoase. Cînd se urmărește acțiunea stimulantă centrală sau cea anorexiantă, creșterea presiunii sanguine poate fi nedorită, chiar dăunătoare, la persoanele hipertensive și la aterosclerotici.

Pentru evitarea acestui accident terapeutic este recomandabil să nu se depășească doza zilnică de 9—10 mg, la hipertensivi recomandîndu-se chiar mai puțin.

Hipotensiunea este constatată în situațiile în care amfetamina se administrează în doze mari, forte, timp îndelungat ; în cazuri grave se poate



prăbuși tensiunea arterială, colapsul constituind una dintre modalitățile de exitus ale drogaților.

Hipotensiunea și *colapsul* constituie expresia epuizării funcționale a centrilor circulatori de către dozele mari de amfetamină sau derivații acesteia, ceea ce are ca urmare diminuarea sau chiar suprimarea controlului tonic al aparatului vascular. Se realizează astfel un dezechilibru circulator grav, între conținător — patul vascular — și conținut — masa sanguină, — cu consecințe hemodinamice de cea mai mare gravitate.

La gravitatea acestui tip de accident terapeutic contribuie și una dintre particularitățile farmacodinamice ale amfetaminei, și anume aceea că pentru efectele cardiovasculare (indiferent dacă este vorba de hipotensiune sau hipertensiune) nu se instalează obișnuință. Astfel, pentru acțiunea excitantă centrală sau pentru cea anorexiantă — acțiuni la care se instalează obișnuință —, este necesară creșterea progresivă a dozelor, care sînt necesare pentru acțiunea principală, dar dăunătoare pentru aparatul cardiovascular.

Tulburările de ritm și frecvență cardiacă sînt, la doze terapeutice, puțin supărătoare și nu necesită decît rareori modificări ale schemei terapeutice. Astfel, pot apărea după cîteva săptămîni de tratament : *tahicardie, aritmie extrasistolică*, percepute sau nu de către bolnav și care dispar la scurt timp de la întreruperea tratamentului. Lipsite de importanță la majoritatea persoanelor care primesc amfetamină sau derivați ai acesteia, tulburările de ritm sau de frecvență a cordului pot fi uneori periculoase la persoanele aflate la limita compensării, la care se poate instala decompensarea cardiacă. De aceea, la bolnavii cu tulburări de ritm și la cei cu insuficiență cardiacă se va evita administrarea de amfetamină.

Mecanismul de producere a tulburărilor cardiace induse de acest tip de medicație este de tip vegetativ, amfetamina fiind foarte apropiată, structura și farmacodinamic, de mediatorii chimici ai sistemului simpatic. Administrarea din afară a unor substanțe cu acțiune simpaticomimetică va conduce la creșterea concentrației sanguine a acestora și, respectiv, la potențarea acțiunii fiziologice a mediatorilor chimici simpatici. Cum la adrenalină și noradrenalină predomină acțiunea cardiovasculară (vasoconstricție, hipertensiune, tahicardie), acestea vor fi, în primul rînd, potențate. Ca urmare se va produce vasoconstricție, cu creșterea consecutivă a presiunii sanguine, tahicardie și tulburări de ritm prin creșterea excitabilității.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă stimularea receptorilor adrenergici, în producerea tulburărilor cardiovasculare mai intervine și capacitatea amfetaminei și a derivaților săi de a stimula centrul vasomotor bulbar. Prin stimularea nucleului bulbar al vagului, se poate ca, în loc de tahicardie, bolnavii să aibă *bradicardie*.

Pentru acțiunea vasoconstrictoare, s-a folosit chiar amfetamina-bază sau sarea sa carbonică, în vederea descongestionării mucoasei nazale ; dat fiind pericolul eufomaniei, prin inhalarea unor cantități de substanță activă mult mai mari decît cele necesare, s-a renunțat la această modalitate de administrare.

Manifestările neuropsihice sînt relativ frecvent întîlnite în practică, mai ales în situațiile în care se folosesc doze mari și timp îndelungat. Ele reprezintă exagerarea acțiunii stimulante asupra sistemului nervos central pe care o exercită amfetamina și derivații săi (din această cauză, acești derivați se numesc „amine de trezire").

Stimularea activității nervoase superioare se traduce prin inducerea unei stări de bună-dispoziție, de vioiciune, cresc inițiativa și siguranța în acțiunile întreprinse, se produce scăderea, pînă la dispariție chiar, a senzației de oboseală, activitatea motorie este stimulată, persoanele respective devin logoreice și dispare senzația de somn.

Particularitățile acțiunii excitante centrale ale amfetaminei, care au mare importanță terapeutică și toxicologică și de care trebuie să se țină seama întotdeauna în practică, sînt :

— procesele psihice sînt stimulate mult mai puternic decît cele motorii, ceea ce face ca, la un moment dat, să se producă un decalaj între efortul mental și inițiativă, pe de o parte, și capacitatea de muncă, pe de alta ; randamentul este astfel, numai aparent sau numai într-o mică măsură, crescut ;

— după exercitarea acțiunii stimulante, amfetamina și derivații săi lasă celula nervoasă într-o stare de depresiune, cu atît mai accentuată, cu cît s-au folosit doze mai mari și timp mai îndelungat din aceste substanțe. Bolnavul respectiv se plînge de o senzație, foarte greu suportabilă, de oboseală intensă și de epuizare.

Prima particularitate farmacodinamică obligă la stabilirea, cu mult simț de discernămînt, a indicațiilor acestui tip de medicație, iar cea de-a doua, la stabilirea cît mai corectă a posologiei, duratei tratamentului și a schemei terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă privim din acest unghi de vedere, amfetamina și derivații săi își găsesc indicație în tratamentul manifestărilor depresive din stările nevrotice sau psihastenice, în vederea contracarării efectului deprimant central al unor substanțe psihotrope, ca și în tratamentul enurezisului. O categorie separată o constituie cura de slăbire, unde se folosesc doze mici în comparație cu situațiile precedente, administrate intermitent, aceste substanțe putînd, în orice moment, să fie înlocuite cu oricare dintre preparatele anorexiante din arsenalul terapeutic modern.

Constatările electroencefalografice importante, și anume că sub influența medicației amfetaminice se normalizează activitatea electrică cerebrală la copiii comițiali cu crize minore, au constituit punctul de plecare a indicațiilor acestui tip de medicație în tratamentul epilepsiei. La adulți, asocierea amfetamină-fenobarbital permite neutralizarea unora dintre efectele nedorite ale fenobarbitalului, mai ales cînd se folosesc doze mari; este vorba de somnolența și ataxia care deseori împiedică desfășurarea activității profesionale a bolnavului.

Dintre manifestările neuropsihice care pot apărea în cursul terapiei cu amfetamină, cele mai importante sînt *cefaleea, amețelile, insomnie, starea de anxietate, irascibilitate, hiperreflectivitate osteotendinoasă, halucinațiile, delirul, stările depresive*. În cazurile grave, se produc *convulsii tonico-clonice*, urmate de stare de *comă* și *moarte*; în aceste din urmă situații, examenul anatomopatologic a pus în evidență *hemoragii cerebrale* importante.

Tocmai gravitatea accidentelor neuropsihice a constituit argumentul principal, pe baza căruia amfetamina și derivații săi sînt supuși, în majoritatea țărilor, unui regim sever de control (utilizare numai în unități spitalicești, în condiții de spitalizare, în baza rețetelor cu timbru sec, cu aprobări speciale etc.).

Obișnuința, eufomania, tahifilaxia constituie expresia clinică a modificărilor pe care le produce medicația amfetaminică asupra sistemului nervos central, la nivel celular.

În urma administrării în doze terapeutice, amfetamina este circa jumătate inactivată prin dezaminare enzimatică, în timp ce cealaltă jumătate este eliminată ca atare, sub formă activă, prin rinichi, în circa 48 de ore. În condițiile administrării repetate, se realizează un echilibru între aport și eliminare, ceea ce face inconsistentă părerea conform căreia creșterea toleranței se datorește creșterii ratei de inactivare sau de eliminare a substanței. La suprimarea bruscă a tratamentului, bolnavii au tremu-

Scanned with OKEN Scanner

rături ale extremităților, stare de slăbiciune extremă, sînt apatici, indiferenți față de evenimentele din mediul înconjurător ; deseori se produc importante și supărătoare manifestări digestive : grețuri, vărsături, diaree. Fără a fi vorba de manifestări de abstinență, în accepția farmacologică a noțiunii, aceste simptome reprezintă totuși expresia unei oarecare dependențe fizice și psihice a acestor bolnavi față de medicament. În unele cazuri, acestea sînt așa de greu suportate de bolnavi, încît constituie un motiv serios pentru refuzarea ulterioară a amfetaminei.

Starea de euforie pe care o induc amfetamina și derivații săi este periculoasă și prin aceea că, pentru combaterea acțiunilor negative ale acestora, bolnavii fac apel, din inițiativă proprie sau la sugestia persoanelor din anturaj, la barbiturice și deseori la alcool, ceea ce contribuie și mai mult la accentuarea acestor manifestări toxice.

Tahifilaxia — descreșterea acțiunii unei substanțe prin administrare repetată — este evidentă în cazul amfetaminei. Important pentru practică, privind tahifilaxia amfetaminică, este faptul că acțiunile excitantă centrală și anorexiantă sînt cele mai afectate, în opoziție cu acțiunea asupra aparatului cardiovascular, care nu diminuează în intensitate în urma administrării îndelungate. Aceasta face ca pentru obținerea aceluiași efect nervos-central sau anorexiant să fie necesară mărirea dozelor, care astfel devin din ce în ce mai periculoase pentru aparatul cardiovascular.

Pentru evitarea riscurilor și pericolelor pe care le comportă obișnuința, eufomania și tahifilaxia, este necesar ca, după 10—14 zile de tratament amfetaminic, să se facă o pauză de tot atîtea zile, în care, dacă este cazul, se pot folosi alte substanțe cu efect similar, dar din alte grupe chimice.

Tulburările urinare sînt în general puțin îngrijorătoare, atît prin incidență, cît și prin intensitate. La persoane de sex masculin, în vîrstă, în timpul tratamentului cu amfetamină sau cu derivați ai acesteia, pot apărea *micțiuni imperioase*, trecerea unui timp de cîteva secunde de la senzația de micțiune pînă la apariția jetului urinar. La purtătorii de adenom de prostată se constată chiar folosirea musculaturii abdominale pentru favorizarea eliminării urinii din vezică. Aceasta deoarece, pe lîngă obstacolul realizat de adenomul periuretral, sub influența tratamentului se produce constricția sfincterului vezical și a trigonului, în timp ce mușchiul detrusor al vezicii urinare se relaxează.

Constatarea aceasta a stat la baza recomandării amfetaminei în tratamentul enurezisului, unde pe lîngă acțiunea locală (creșterea tonusului

sfincterian vezical), produce și un somn superficial, din care copilul se poate trezi ușor cînd apare senzația de micțiune.

Oricît ar fi de supărătoare, tulburările de micțiune dispar la foarte scurt timp de la întreruperea administrării substanței.

Dintre celelalte acțiuni negative pe care le pot induce amfetamina și derivații săi în utilizarea terapeutică, mai puțin importante însă, menționăm :

— *creșterea temperaturii corpului,* cu cîteva diviziuni, pînă la un grad ;

— *creșterea secreției glandelor sudoripare ;*

— *midriaza.*

Acestea, fiind de mică intensitate, puțin sau de loc supărătoare pentru bolnav și fără semnificație deosebită, nu necesită măsuri curative sau profilactice, deoarece dispar o dată cu suprimarea tratamentului.

*

Utilizați cu discernămînt, amfetamina și derivații săi pot fi de un real folos în tratamentul unor stări depresive, al enurezisului și în cura de slăbire. Dat fiind însă potențialul lor toxic general, pe de o parte, și bogăția arsenalului terapeutic modern, pe de altă parte, în oricare dintre aceste situații patologice aceste substanțe pot fi înlocuite cu altele cel puțin la fel de active, însă mult mai puțin toxice și lipsite de pericolul eufomaniei.

METILFENIDATUL

(Centedrin, Ritalin, Meridil)

Înrudirea structurală cu amfetamina conferă metilfenidatului importante acțiuni vegetative de tip simpaticomimetic, pentru care substanța a și fost introdusă în terapeutica generală și cea psihiatrică, dar și unele acțiuni negative care impun prudență în folosirea sa. Astfel, preparatul poate fi încadrat printre substanțele cu acțiune simpaticomimetică, predominant centrală, fiind însă inferior amfetaminei și derivaților săi ; în schimb, utilizarea sa terapeutică este grevată de efecte secundare nedorite mai puțin importante decît ale acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru acțiunea sa excitantă centrală, metilfenidatul este utilizat în stările de convalescență cu astenie marcată, în sindroamele depresive, ca și în diferite afecțiuni psihiatrice ; valoarea sa terapeutică este mult crescută de posibilitatea administrării sale concomitente cu substanțele psihotrope, cărora le diminuează sau chiar le neutralizează acțiunile negative. Este cazul medicației antiparkinsoniene, al celei tranchilizante cu preparate rezerpinice, ca și al neurolepticelor, în general.

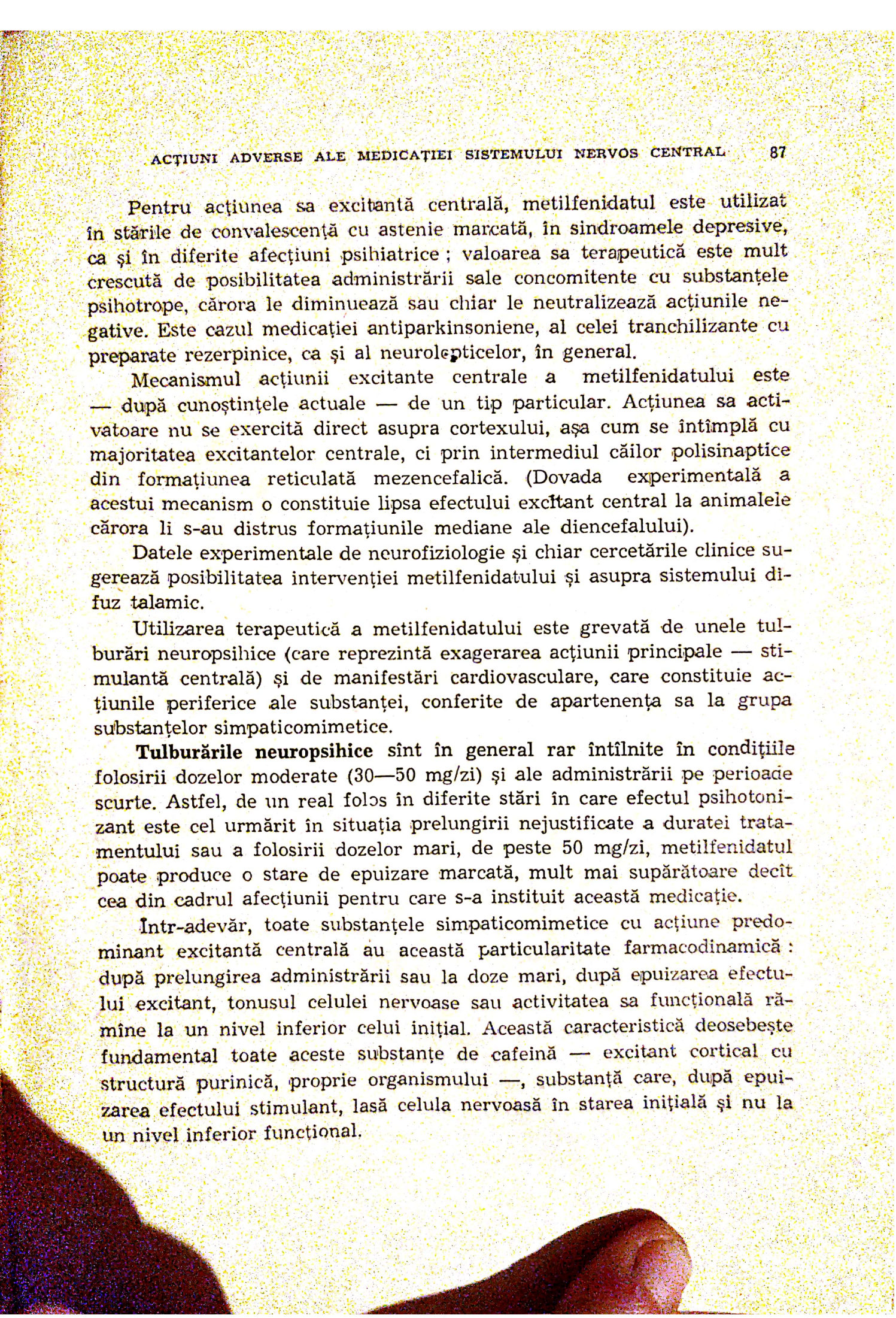
Mecanismul acțiunii excitante centrale a metilfenidatului este — după cunoștințele actuale — de un tip particular. Acțiunea sa activatoare nu se exercită direct asupra cortexului, așa cum se întîmplă cu majoritatea excitantelor centrale, ci prin intermediul căilor polisinaptice din formațiunea reticulată mezencefalică. (Dovada experimentală a acestui mecanism o constituie lipsa efectului excitant central la animalele cărora li s-au distrus formațiunile mediane ale diencefalului).

Datele experimentale de neurofiziologie și chiar cercetările clinice sugerează posibilitatea intervenției metilfenidatului și asupra sistemului difuz talamic.

Utilizarea terapeutică a metilfenidatului este grevată de unele tulburări neuropsihice (care reprezintă exagerarea acțiunii principale — stimulantă centrală) și de manifestări cardiovasculare, care constituie acțiunile periferice ale substanței, conferite de apartenența sa la grupa substanțelor simpaticomimetice.

Tulburările neuropsihice sînt în general rar întîlnite în condițiile folosirii dozelor moderate (30—50 mg/zi) și ale administrării pe perioade scurte. Astfel, de un real folos în diferite stări în care efectul psihotonizant este cel urmărit în situația prelungirii nejustificate a duratei tratamentului sau a folosirii dozelor mari, de peste 50 mg/zi, metilfenidatul poate produce o stare de epuizare marcată, mult mai supărătoare decît cea din cadrul afecțiunii pentru care s-a instituit această medicație.

Într-adevăr, toate substanțele simpaticomimetice cu acțiune predominant excitantă centrală au această particularitate farmacodinamică : după prelungirea administrării sau la doze mari, după epuizarea efectului excitant, tonusul celulei nervoase sau activitatea sa funcțională rămîne la un nivel inferior celui inițial. Această caracteristică deosebește fundamental toate aceste substanțe de cafeină — excitant cortical cu structură purinică, proprie organismului —, substanță care, după epuizarea efectului stimulant, lasă celula nervoasă în starea inițială și nu la un nivel inferior funcțional.



Pe de altă parte, în utilizarea terapeutică a metilfenidatului ca a oricărei substanțe psihotrope, de altfel există o foarte mare variabilitate a răspunsului individual, ceea ce obligă la urmărirea atentă a bolnavului atît pînă la stabilirea dozei optime, cît și periodic tot timpul administrării acestei substanțe.

Din practica terapeutică reiese că durata de 2—3 săptămîni este optimă pentru efectul stimulant central al metilfenidatului, după care incidența epuizării nervoase este tot mai mare. De altfel, în psihiatrie acest preparat este indicat la sfîrșitul curei de neuroleptice sau la ieșirea din spital, în vederea facilitării integrării bolnavului în activitatea profesională și în mediul social.

Manifestările cardiovasculare sînt reduse, în comparație cu cele neuropsihice, însă trebuie avute întotdeauna în vedere atunci cînd se recomandă tratamentul cu metilfenidat. Minime la persoanele indemne de orice suferință cardiovasculară și în condițiile unei corecte posologii, tulburările cardiovasculare pot fi serioase, impunînd modificarea schemei terapeutice în situațiile în care s-au folosit doze mari sau timp îndelungat, la bolnavii cu ateroscleroză, la hipertensivi, la coronarieni sau la cei cu tulburări de ritm.

Creșterea presiunii sanguine, interesînd atît presiunea sistolică, cît și pe cea diastolică, este în general decelată cu ocazia cercetării tensiunii arteriale, fără să implice manifestări, care nu sugerează modificarea tensională. La doze medii, ascensiunea tensională apare după circa două săptămîni de tratament și dispare la scurt interval de la întreruperea administrării substanței. Cînd creșterea presiunii depășește 20—30 mm Hg, atunci se impune suprimarea tratamentului cu metilfenidat, deoarece poate predispune la un accident vascular.

Tulburările de ritm sînt puțin importante, fiind caracterizate prin extrasistole și tahicardie care pot avea expresie clinică (senzația de palpitații, senzația de oprire a inimii, senzația de nod în regiunea cervicală) sau, din contră, pot fi constatate numai la examenul obiectiv al bolnavului.

Reducerea dozei sau renunțarea pentru un timp la tratamentul cu metilfenidat constituie măsuri suficiente pentru dispariția tulburărilor de ritm.

Accesele de angor pectoris sînt foarte rar întîlnite în practică și numai la persoanele cu ateroscleroză coronariană, cu miocardoscleroză, la

vechii anginoși. Datorită apartenenței structurale a metilfenidatului la substanțele simpatiocomimetice, utilizarea sa terapeutică duce la creșterea consumului de oxigen al fibrei miocardice, vasodilatația coronariană pe care o produce (tot prin mecanism simpaticomimetic) nu este suficientă pentru a contracara creșterea mult mai marcată a consumului de oxigen, ceea ce duce la apariția unui dezechilibru între aportul de sînge și nevoia sau consumul de oxigen. La persoanele normale din punct de vedere coronarian, acest dezechilibru poate rămîne fără expresie clinică, în timp ce la suferinzii coronarieni, la aterosclerotici sau la cardiaci pot apărea accese de *angor pectoris*. La bolnavii cardiaci, aflați la limita compensării, administrarea de metilfenidat poate precipita decompensarea.

Obișnuința este întîlnită, mai ales, în tratamentele psihice, cînd, pentru obținerea aceluiași efect, este nevoie de mărirea progresivă a dozelor. Acțiunea psihoenergizantă pe care o produce metilfenidatul scade moderat pe măsura utilizării îndelungate, în timp ce acțiunea cardiovasculară a substanței se menține nemodificată ; aceasta face ca în urma creșterii dozelor să se accentueze tulburările cardiovasculare, care pot crea un adevărat pericol la persoanele în vîrstă, cu un grad avansat de ateroscleroză.

Utilizat cu discernămînt, metilfenidatul constituie un medicament util în tratamentul stărilor depresive, al convalescenților, pentru readucerea la normal a activității nervoase superioare care, din diferite motive, a fost deprimată, ca și în tratamentul paradoxal al insomniilor. Metoda, preconizată încă de mult, constă în administrarea dimineața, la începerea activității, a unei substanțe stimulante centrale, repetată de cîteva ori în cursul zilei, corespunzător ritmului său de eliminare, pentru îndepărtarea somnolenței diurne. Instalarea somnului seara, la sfîrșitul zilei de muncă, apare ca o necesitate fiziologică, legată de refacerea potențialului energetic al celulei nervoase. Metilfenidatul s-a dovedit a fi unul dintre cele mai utile medicamente folosite în acest scop, cu condiția respectării posologiei și a duratei, care nu trebuie să depășească 5—7 zile.

Utilizarea fără discernămînt, fără respectarea indicațiilor terapeutice privitoare la această substanță poate duce, din contră, la instalarea sau accentuarea insomniilor, care sînt, în general, rebele la alte substanțe neurosedative.

Scanned with OKEN Scanner

DIETILPROPIONA

(Silutin, Magrene, Regenon, Tenuate)

Apropierea structurală de amfetamină conferă dietilpropionei acțiune excitantă asupra sistemului nervos central, însă modificările lanțului lateral al moleculei imprimă substanței unele particularități farmacodinamice interesante, pentru care, de altfel, dietilpropiona se bucură de o largă utilizare terapeutică. Dintre acestea, cele mai importante sînt :

— acțiunea anorexigenă este, dacă nu mai puternică, cel puțin la fel de intensă ca și cea produsă de amfetamină ;

— efectele asupra aparatului cardiovascular sînt minime ;

— acțiunea excitantă centrală situează dietilpropiona printre cele mai slabe substanțe stimulante ale sistemului nervos central ; ba chiar, în unele cercetări experimentale și clinice, substanța s-a dovedit a avea o acțiune tranchilizantă ;

— absența fenomenului de obișnuință sau a eufomaniei situează dietilpropiona deasupra tuturor substanțelor folosite în scop anorexigen.

Singura utilizare terapeutică a dietilpropionei o constituie cura de slăbire, substanța avînd capacitatea de a face să dispară atît senzația de foame — respectiv pofta de mîncare —, cît și implicațiile psihice și de ordin vegetativ ale acestei senzații. Într-adevăr, după administrarea unui comprimat de dietilpropionă (care conține în general 25 mg substanță activă) senzația de foame dispare pentru un timp de 6—7 ore, persoanele respective nesimțind nevoia de a mînca, iar dacă sînt invitate să mănînce nu au acele senzații — de altfel greu de exprimat —, care însoțesc ingestia de alimente.

Mecanismul acțiunii anorexiante a dietilpropionei a suscitat multe discuții, încă neterminate, deoarece acțiunea excitantă centrală nu este suficient de convingătoare sau nu este suficientă pentru a explica diminuarea apetitului. În interpretarea corectă a acestui efect trebuie avut în vedere faptul că amfetamina — substanță cu acțiune stimulantă, puternică asupra sistemului nervos central — are o acțiune de intensitate aproape egală cu cea a dietilpropionei — substanță cu efect excitant central de mică importanță.

Pe lîngă efectul anorexiant, s-au mai incriminat ca mecanisme ale acțiunii dietilpropionei și :

Scanned with OKEN Scanner

— creșterea metabolismului bazal, cu creșterea corespunzătoare a arderilor tisulare ;

— stimularea procesului lipolitic, demonstrat prin creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași liberi, ca și a corpilor cetonici (acetona, acidul β-oxibutiric, acidul acetilacetic) în sînge și, tranzitoriu, prin apariția lor în urină.

Această complexă acțiune farmacodinamică explică acțiunea favorabilă a dietilpropionei la persoanele cu plus ponderal, la care excesul de greutate se face exclusiv, sau aproape exclusiv, pe seama lipidelor de depozit.

Dintre acțiunile negative care pot apărea în cursul tratamentului cu dietilpropionă, cele care necesită uneori modificarea posologiei sau chiar a schemei terapeutice sînt manifestările digestive, tulburările neuropsihice și cele cardiovasculare.

Manifestările digestive sînt poate cele mai frecvente dintre toate accidentele sau, mai corect, incidentele terapeutice pe care le induce dietilpropiona. Astfel, după un timp variabil de 3 zile pînă la o săptămînă de la începerea administrării substanței, bolnavii au *senzația de uscăciune a mucoaselor bucală, linguală și faringiană* și de *sete*. Este foarte probabil vorba de scăderea secrețiilor glandelor salivare, care, pe lîngă uscăciunea cavității bucale, produce senzația de sete pentru care bolnavii sau bolnavele — mai ales acestea din urmă sînt mari consumatoare de dietilpropionă — sînt tentați (tentate) să ingere apă. Părerea conform căreia apa favorizează îngrășarea este greșită, permițîndu-se consumarea de apă în cantitățile pe care le reclamă senzația de sete. Probabil că la baza acestei interpretări eronate stă reversul situației, și anume că reducerea sau suprimarea aportului de apă la persoane obeze favorizează scăderea în greutate, producerea apei endogene din lipide fiind cea mai eficientă pentru organism (100 g grăsimi produc, prin ardere, 105 ml apă).

Chiar și în timpul curei de slăbire sînt permise cantități de apă și de lichide care să totalizeze 1 000—1 500 ml/zi.

Întîrzierea tranzitului intestinal este relativ frecvent întîlnită în cursul tratamentelor de lungă durată cu dietilpropionă, mai ales la persoanele cu tendință la constipație sau la cele cu constipație habituală.

Fără să se cunoască mecanismul de producere a întîrzierii tranzitului intestinal ca urmare a administrării de dietilpropionă, ca de altfel a tuturor substanțelor stimulante centrale, administrarea de purgative antrachinonice (Cortelax, Sena, Rheum) sau uleioase (ulei de parafină

Scanned with OKEN Scanner

sau de ricin) contracarează acest efect și normalizează tranzitul intestinal.

Tulburările nervoase sînt rar întîlnite în condițiile unei corecte posologii (50—75 mg/zi). Ele se produc, mai ales, la persoanele cu tip de sistem nervos neechilibrat, la care pot apărea *cefalee, irascibilitate, euforie* chiar și *tulburări ale somnului* (insomnie, somn agitat, neodihnitor). Acestea reprezintă exagerarea acțiunii excitante pe care dietilpropiona o exercită asupra sistemului nervos central, în special asupra scoarței cerebrale. Examenul obiectiv nu decelează la aceste persoane modificări patologice, mai frecvent constatîndu-se hiperreflectivitate osteotendinoasă.

Niciodată nu se ajunge însă, după utilizarea de dietilpropionă, la manifestările neuropsihice întîlnite în cursul tratamentelor cu amfetamină (convulsii, stări depresive, halucinații, hemoragii cerebrale).

Dacă sînt supărătoare, tulburările neuropsihice care apar în timpul administrărilor îndelungate de dietilpropionă pot diminua sau dispărea prin reducerea posologiei sau prin întreruperea, pentru cîteva zile, a tratamentului, la reluare, în cea mai mare parte din cazuri, acestea nu mai apar. Dacă totuși nu cedează, se pot asocia doze mici de substanțe tranchilizante (meprobamat, 400 mg/zi ; clordiazepoxid, 10 mg/zi, diazepam, 2 mg/zi), care, fără a reduce efectul anorexiant, scad incidența și intensitatea tulburărilor nervoase.

Totuși, în vederea reușitei tratamentului și a evitării tulburărilor în instalarea somnului, este recomandabil ca ultima doză să fie luată în jurul orei 16 ; în acest fel se asigură prelungirea acțiunii anorexiante și asupra mesei de seară și, pe de altă parte, se evită insomniile.

Tulburările cardiovasculare sînt destul de rar întîlnite în practică și, mai ales, la persoanele cu ateroscleroză, hipertensiune arterială, accese anginoase în antecedente sau cu tulburări de ritm. Astfel, la acestea pot apărea : *creșteri tensionale*, care pot interesa atît presiunea sistolică, cît și pe cea diastolică, fără a depăși însă 10—20 mm Hg, care nu sînt periculoase în general.

Accese anginoase pot apărea la vechii anginoși, la care, sub influența medicației adecvate, acestea se răriseră sau chiar dispăruseră. Este recomandabil ca în aceste cazuri să se mărească doza de substanțe vasodilatatoare coronariene sau antianginoase, deoarece accesele de *angor pectoris* dispar în aceste condiții.

Tulburări de ritm pot fi constatate la persoanele cu aritmie respiratorie, la cele cu tahicardie sinuzală, ca și la cele cu aritmie extrasisto-

Scanned with OKEN Scanner

lică. Este vorba, mai ales, de creşterea frecvenţei cardiace, şi nu de modificări ale ritmului cardiac, pe care bolnavii respectivi le percep ca o senzaţie de filfîială, de palpitaţii cu ritm rapid. Puţin importante ca intensitate şi fără prognostic sumbru, tulburările de ritm sau de frecvenţă cardiacă dispar, ca şi cele neuropsihice, prin asocierea de substanţe tranchilizante în doze mici.

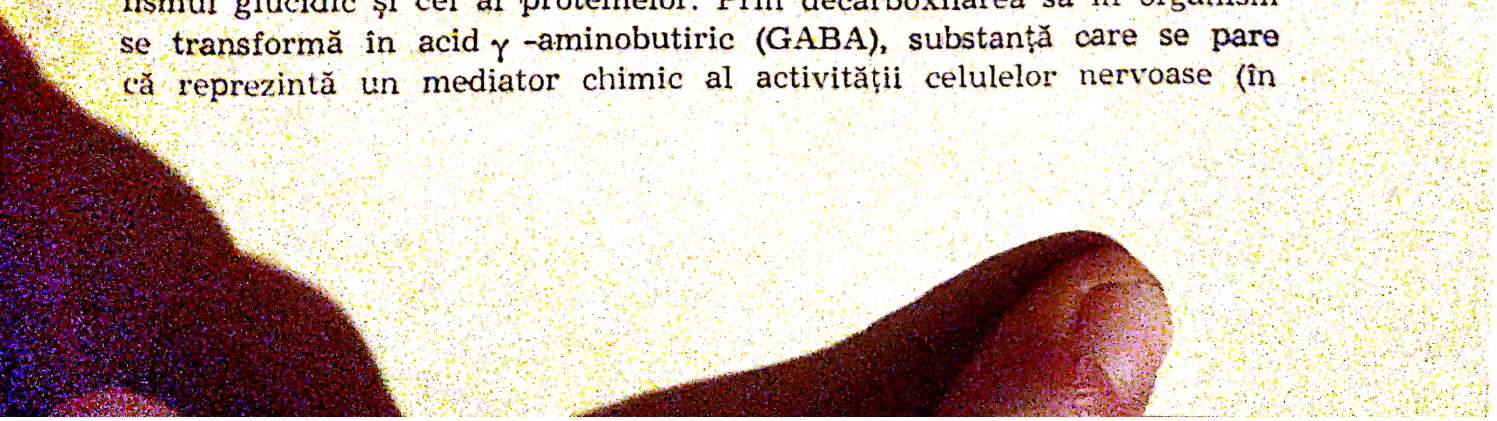
Utilizată cu discernămînt, dietilpropiona reprezintă o valoroasă substanţă anorexigenă, utilă în vederea readucerii la normal a greutăţii corporale, în cazurile în care persoanele respective nu dau dovadă de suficientă voinţă şi de capacitate de inhibare în faţa tentaţiilor alimentare. Pentru a reduce la minimum acţiunile negative ale substanţei, după instalarea efectului anorexiant se va reduce doza şi recomandabil ca administrarea să se facă intermitent, deoarece la acţiunea proprie farmacodinamică a substanţei se adaugă şi o componentă reflex condiţionată (legată de administrarea preparatului), acţiune de loc neglijabilă, avînd în vedere capacitatea redusă de rezistenţă a acestor persoane în faţa multiplelor şi variatelor tentaţii alimentare.

ACIDUL GLUTAMIC

(Glutarom, Glutacid, Glutaminol)

Aminoacid cu funcţii metabolice deosebit de importante, acidul glutamic s-a dovedit, în terapeutică, cu mult sub aşteptări. Într-adevăr, dacă la baza multor perturbări metabolice se consideră că stă, într-o măsură mai mare sau mai mică, acidul glutamic, în schimb introducerea lui din-afară nu s-a dovedit capabilă să readucă la normal echilibrul metabolic dereglat prin scăderea concentraţiei sale în diferite ţesuturi.

Datorită faptului că intră în constituţia hormonilor cu structură polipeptidică — corticotrofina hipofizară, insulina, oxitocina etc. —, a acidului folic şi glutationului, acidul glutamic participă la reglarea activităţii funcţionale a glandelor endocrine (corticosuprarenalele, pancreasul endocrin), la sinteza acizilor nucleici şi la procesele de oxidoreducere. În plus, acest aminoacid constituie un punct de legătură între metabolismul glucidic şi cel al proteinelor. Prin decarboxilarea sa în organism se transformă în acid γ -aminobutiric (GABA), substanţă care se pare că reprezintă un mediator chimic al activităţii celulelor nervoase (în



Scanned with OKEN Scanner

special a celor corticale), avînd acțiune predominant inhibitorie asupra transmiterii mono- și polisinaptice, și că reduce activitatea motoneuronilor *gamma*. În acest fel, acidul glutamic are o acțiune protectoare, de prevenire a convulsiilor și a diferitelor stări de excitație la care este supus sistemul nervos central. Prin dezaminare enzimatică transaminazică, acidul glutamic se transformă în acid α-cetoglutaric, substanță care intră în ciclul Krebs.

Singura justificare farmacodinamică și bioumorală a utilizării terapeutice a acidului glutamic o constituie capacitatea sa de a lega amoniacul, formînd astfel glutamina ; în acest fel, acidul glutamic are acțiune detoxifiantă, neutralizînd amoniacul în exces care ajunge la creier și protejînd astfel celula nervoasă de acțiunea toxică a acestuia. Această particularitate metabolică a stat la baza recomandării administrării acidului glutamic în doze mari în encefalopatia porto-cavă, în care, datorită șunturilor porto-cave, amoniacul în loc să ajungă la ficat, unde este detoxifiat (transformat în uree), trece în vena cavă inferioară și, prin circulația generală, ajunge la creier, asupra căruia își exercită acțiunea toxic-iritativă. Rezultatele terapeutice nu au confirmat așteptările, iar practica nu a confirmat decît în parte (și anume în mică parte) supozițiile patogenice, teoretice.

Ca medicație substitutivă, în afecțiunile caracterizate prin concentrație scăzută de acid γ-aminobutiric în țesutul cerebral (unele forme de epilepsie, unele manifestări depresive de tip nevrotic, oligofrenia, întîrzierile mintale etc.), acidul glutamic s-a dovedit puțin sau de loc eficace în dozele folosite curent în acest scop. De altfel, doza de 1—3 g/zi, utilizată în aceste situații, este cu mult inferioară aportului exogen de acid glutamic, realizat prin alimentație. Astfel, alimentația rațională presupune un aport de circa 1 g proteine/kilocorp, respectiv 70—80 g proteine/zi pentru un adult. Prin digestie și metabolizare, această cantitate de proteine furnizează 7—12 g acid glutamic. În raport cu această valoare, cele 1—3 g administrate ca atare sub formă de medicament apar ca fiind cu mult insuficiente. Folosirea dozelor mari, care să depășească 10—15 g/zi, administrate timp de cîteva săptămîni consecutiv — așa cum ar părea indicate în tratamentul afecțiunilor neuropsihice —, este grevată de unele acțiuni negative ale acidului glutamic și ale sărurilor sale, dintre care cele mai importante sînt tulburările digestive.

Chiar și în situațiile în care se folosesc doze mici de acid glutamic, de ordinul a cîteva grame pe zi, pot apărea accidente terapeutice de care

Scanned with OKEN Scanner

trebuie să se țină seama ; dintre acestea merită reținute tulburările digestive, manifestările psihice și tulburările electrolitice.

Manifestările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în practică, mai ales în situațiile în care acidul glutamic se folosește în doze mari și timp îndelungat ; incidența cea mai mare se constată însă la persoanele cu suferințe digestive în antecedente, de tip ulceros, gastritic, gastroduodenitic.

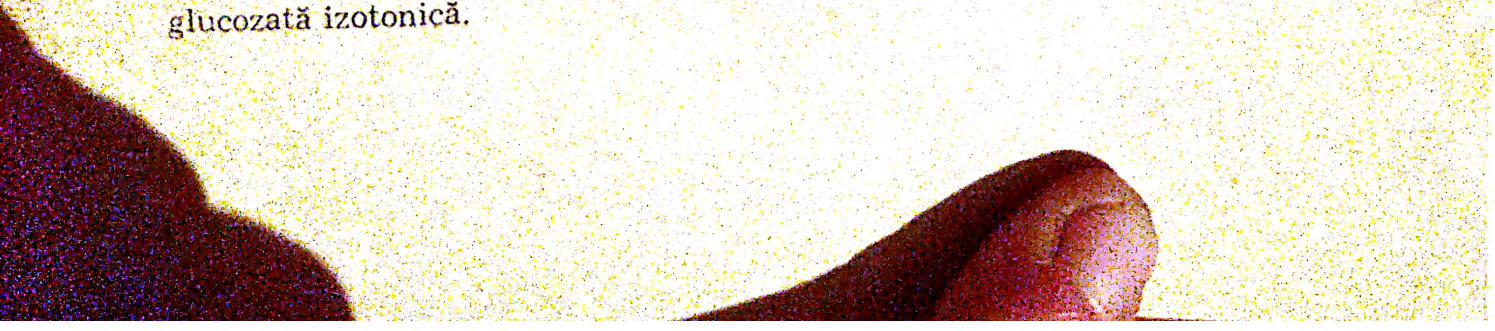
După 1—2 săptămîni de la începerea administrării de acid glutamic, bolnavii se plîng de *grețuri, dureri sau de senzația de arsuri epigastrice, vărsături*. Apariția acestora este mult mai frecventă și intensitatea manifestărilor clinice mai marcată în cazul administrării orale, cu toate că și calea parenterală (perfuzia intravenoasă) poate produce astfel de accidente.

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive induse de acidul glutamic și sărurile sale este mixt :

— iritația locală pe care o exercită acidul glutamic administrat ca atare sau eliberat de sărurile sale asupra mucoasei gastrice sau, mai corect, gastroduodenale ;

— iritația produsă de acidul clorhidric eliberat de acidul glutamic ; prin descompunere lentă, acidul glutamic pune în libertate acid clorhidric (se estimează la 1/10 cantitatea de acid clorhidric eliberat de acidul glutamic, ceea ce reprezintă foarte mult). De altfel, tocmai pe această proprietate se bazează utilizarea în terapeutică a acidului glutamic, în scop substitutiv, în suferințele digestive care evoluează cu hiposecreție — hipoaciditate gastrică. Preparatul Acidopeps conține, pe comprimat, 0,5 g acid glutamic și 0,1 g pepsină 1%. În mediul gastric se eliberează lent acidul clorhidric, puterea de acidifiere a 0,5 g acid glutamic fiind echivalentă cu a unui mililitru de acid clorhidric officinal. În multe cazuri se preferă acidul glutamic, deoarece, spre deosebire de acidul clorhidric, se administrează sub formă de comprimate — modalitate terapeutică foarte comodă și lipsită de riscul alterărilor dentare ;

— acțiunea stimulantă asupra centrului bulbar al vomei. Pe lîngă alte acțiuni, această acțiune iritantă constituie unul dintre principalele motive pentru care administrarea intravenoasă, cînd se folosesc doze mari, ca în cazul encefalopatiei portale, se face în perfuzie, cînd cele 20—30 g acid glutamic sau săruri ale acestuia se solvă în 1 000 ml soluție glucozată izotonică.



Scanned with OKEN Scanner

Accelerarea tranzitului intestinal este relativ frecvent întîlnită în tratamentele de lungă durată, mai ales cînd se folosesc doze care depășesc 2—3 g/zi. Absorbția acidului glutamic din tubul digestiv se face incomplet ; sărurile sale de sodiu (Glutarom), de calciu sau de magneziu se caracterizează printr-o mai bună resorbție digestivă. Cantitățile de substanță care ajung în intestinul subțire și în colon exercită asupra mucoasei segmentului respectiv o acțiune iritantă, care se traduce pe plan clinic prin stimularea peristaltismului. Scaunele sînt normale ca aspect și consistență, însă sînt mai frecvente decît normal (2—3/zi).

La persoanele cu suferințe digestive de tip ulceros, gastritic și enterocolitic, administrarea de acid glutamic sau de săruri ale sale poate exacerba manifestările clinice ale bolii respective, la care se pot adăuga și altele. De aceea, se impune mult discernămînt în recomandarea și administrarea acestui tip de medicație la bolnavii cu afecțiuni digestive.

Tulburările nervoase sînt rar întîlnite în practică, mai ales în cazurile în care se folosesc doze mari de acid glutamic.

Plecîndu-se de la premisele teoretice privitoare la efectele favorabile ale acidului glutamic în stimularea proceselor corticale, s-a indicat această medicație în situațiile patologice care evoluau pe fond depresiv nervos. La unii bolnavi se obțineau rezultate mulțumitoare, pe cînd la alții se constatau stări de *hiperexcitabilitate* induse de tratamentul cu acid glutamic și derivați ai acestuia. Interpretarea acțiunii favorabile — stimulant nervos-central —, ca și a hiperexcitabilității — acțiune nedorită — este grèu de făcut, deoarece, practic, acidul glutamic nu trece prin bariera hematoencefalică. Cercetări efectuate cu radioizotopi au demonstrat însă că, totuși, mici cantități pătrund în sistemul nervos central, ceea ce, probabil, explică atît acțiunea dorită, cît și hiperexcitabilitatea.

Efectele favorabile în unele forme de epilepsie au fost atribuite refacerii zestrei de acid γ-aminobutiric cerebral în urma administrării de acid glutamic. Cercetări minuțioase efectuate experimental, pe animal, au demonstrat că în condițiile scăderii acidului γ-aminobutiric din creier, se produc convulsii clonice ; acestea dispar prin administrarea intraventriculară sau direct pe suprafața creierului, fie a acidului γ-aminobutiric, fie a acidului glutamic (în acest din urmă caz, instalarea efectului se face cu oarecare întîrziere, datorită timpului necesar decarboxilării moleculei de acid glutamic).

Este posibil ca rezultatele bune publicate de unii autori în tratamentul epilepsiei să se refere la acele forme clinice de boală care se

Scanned with OKEN Scanner

datoresc scăderii concentrației cerebrale a acidului γ-aminobutiric ; așa s-ar explica, de altfel, și rezistența acestora la medicația antiepileptică clasică și la cea modernă.

În experiment pe animal, acidul glutamic s-a dovedit incapabil de a preveni accesele convulsive provocate de administrarea de pentametilentetrazol sau prin curent electric ; de asemenea, nu modifică activitatea electrică a creierului normal. Dat fiind sfera foarte restrînsă a indicațiilor acidului glutamic în epilepsie, acesta nu poate fi introdus în cadrul medicației antiepileptice moderne.

În practica terapeutică, dozele mari și, mai ales, administrarea îndelungată a acidului glutamic și a sărurilor sale produc *tulburări ale somnului* (somn superficial, neodihnitor, instalarea cu întîrziere etc.), *irascibilitate, agitație psihomotorie, hiperreflectivitate osteotendinoasă.*

La cîteva zile de la întreruperea administrării medicației pe bază de acid glutamic, aceste manifestări nervoase diminuează și dispar, putînd reapărea însă la reluarea tratamentului.

Tulburările metabolismului electrolitic au fost semnalate în cursul tratamentelor îndelungate cu acid glutamic, mai ales atunci cînd se urmărea readucerea spre normal a activității nervoase superioare la persoanele cu întîrziere mintală. Cum în aceste cazuri tratamentul se administrează *per os*, cea mai largă utilizare avînd-o glutamatul de sodiu care conține circa 14% sodiu, este lesne de înțeles de ce în cazul folosirii dozelor mari bolnavii fac *edeme*. O doză zilnică de 10 g glutamat de sodiu (20 de tablete a 0,5 g) realizează un aport zilnic suplimentar de 1,5 g sodiu, care, în unele cazuri, poate fi dăunător. Trebuie să se țină seama de aportul de sodiu, mai ales în cazul administrării glutamatului de sodiu în cantități mari, în perfuzie intravenoasă, în encefalopatia portală, în care se ajunge la doze de 100—120 g/24 de ore.

Aportul crescut de sodiu realizează hipervolemie, cu încărcarea nu numai inutilă, dar și dăunătoare a circulației, cu suprasolicitarea aparatului cardiovascular, care poate fi dăunătoare la ateroscleroticii, la cardiaci, la hipertensivi. Părăsind repede sectorul vascular, apoi trece în spațiul interstițial, unde se acumulează și poate rămîne nesesizată. (Acumulările de pînă la 5 litri lichid interstițial pot să nu fie percepute de bolnav sau de către medic, constatîndu-se numai la cîntărirea bolnavului ; cantitățile de peste 5 litri lichid lasă godeu la apăsarea tegumentelor pe un plan dur.) Eliminarea lichidului interstițial se face în cîteva zile de la suprimarea acidului glutamic. Pentru grăbirea eliminării se poate

Scanned with OKEN Scanner

face apel la medicația diuretică de tip tiazidic [hidroclorotiazidă (Nefrix), în doză de 50 mg/zi ; tiabutazidă (Ufrix), în doză de 10 mg/zi].

Uneori, se pot produce perturbări importante ale metabolismului potasiului : scăderea concentrației sanguine și creșterea eliminării sale urinare pot duce la tulburarea echilibrului acido-bazic, cu *alcaloză hipokaliemică*.

Este posibil ca, pe lîngă aportul de sodiu, acidul glutamic să interfereze schimburile sodiu/potasiu la nivelul tubilor renali, favorizînd reținerea sodiului și eliminarea potasiului.

*

În utilizarea terapeutică a acidului glutamic și a sărurilor sale (de sodiu, calciu, magneziu) este bine să se aibă în vedere efectul de potențare pe care-l exercită cafeina, în special în privința acțiunii asupra sistemului nervos central. Astfel, doze de 100—200 mg cafeină/zi reduc necesarul de acid glutamic de la 10—12 la 3—4 g/zi, ceea ce are mare importanță, mai ales la persoanele cu suferințe digestive.

În privința valorii terapeutice a acidului glutamic și a sărurilor sale în stări depresive, tulburări vasculare cerebrale, nevroze, suprasolicitări psihice și intelectuale, cercetările moderne au evidențiat efecte minime. Experimental, acest tip de medicație s-a dovedit capabil să normalizeze activitatea nervoasă superioară numai la animalele supuse unui regim îndelungat carențat în proteine. Probabil că acest aminoacid contribuie la refacerea rapidă a proteinemiei și a conținutului în proteine al celulei nervoase.

În condițiile unui bogat arsenal terapeutic psihotrop, tot mai rar se face apel la acidul glutamic și la sărurile sale, atît datorită slabei sale acțiuni stimulante central-nervoase, cît și acțiunilor sale adverse, care pot fi uneori mult mai neplăcute decît abținerea de la administrarea acestei medicații. Rămîne însă de o reală valoare ca medicație generatoare de acid clorhidric, pentru care este folosit în scop substitutiv în afecțiunile care evoluează cu insuficiență secretorie gastrică

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE

BROMURILE

(Bromosedin, Bromoval, Bromură de calciu)

Cu toate că arsenalul terapeutic anticonvulsivant s-a îmbogățit cu substanțe foarte active, mult superioare celor folosite pînă în urmă cu 15—20 de ani, totuși bromurile își mai păstrează o oarecare valoare, fiind folosite ca adjuvante în diferite forme de epilepsie.

Faptul că, pe lîngă manifestările paroxistice convulsive, mulți dintre bolnavii comițiali prezintă și diferite tulburări psihice face ca bromurile să continue să fie utilizate în vederea suprimării eventualelor tulburări de comportament (de mică importanță, însă) și a stărilor de agitație psihomotorie. Mai mult chiar, nu puțini sînt autorii care au rămas partizanii asocierii bromuri-cloralhidrat, în doză de 2—6 g/zi, administrate intravenos în stările de rău epileptic.

Din punctul de vedere al intensității acțiunii antiepileptice, toate bromurile sînt asemănătoare, astfel încît, și în această situație ca și în ceea ce privește efectul sedativ, existența unui număr mare de bromuri în terapeutică nu este justificată.

Utilizarea bromurilor — săruri ale acidului bromhidric — în tratamentul antiepileptic, prin cantitățile mari necesare și prin durata îndelungată a administrării lor, imprimă efectelor adverse induse de această medicație anumite particularități, în raport cu cele întîlnite în cazurile în care indicația bromurilor o constituie acțiunea sedativă.

Datorită particularităților metabolice ale bromului — absorbția digestivă rapidă și completă, difuziunea în țesuturile și umorile organismului asemănătoare cu cea a clorului, eliminarea lentă, în cea mai mare parte pe cale renală —, utilizarea bromurilor în tratamentul complex antiepileptic este grevată de anumite accidente terapeutice, care sînt rareori sau de loc întîlnite în alte situații. Astfel, manifestările digestive și cutaneomucoase pot fi pe primul plan în cadrul tabloului clinic al intoxicației cronice cu brom, în timp ce manifestările neuropsi-

Scanned with OKEN Scanner

hice sînt puțin importante sau chiar, mai mult, ele pot retroceda (dacă sînt însoțitoare ale manifestărilor convulsive).

Tratamentul cronic cu bromuri poate realiza, în cazul epilepsiei, destul de ușor concentrații de ordinul a 100 mg brom/100 ml sînge (respectiv 12,5 mEq brom/l), capabile să ducă la realizarea intoxicației cronice cu brom.

Manifestările digestive pot fi în unele cazuri atît de intense, încît să necesite reducerea posologiei sau chiar modificarea schemei terapeutice prin suprimarea administrării bromurilor.

Variate ca formă de manifestare — *inapetență, grețuri, dureri epigastrice, vărsături, hipersecreție salivară, constipație, fetor ex ore* —, tulburările digestive recunosc un mecanism de producere comun : acțiunea iritantă a ionului de brom asupra mucoasei tubului digestiv. La acțiunea bromului se adaugă și iritația pe care o exercită cationul respectiv (sodiul, potasiul, stronțiul, litiul, amoniul).

Recomandarea bromurilor după masă, fiecare doză împreună cu o cantitate suficientă de apă (circa 100—200 ml), urmărește diminuarea, în mare parte, a iritației asupra mucoasei gastrice. Pentru corectarea gustului, aspect de care trebuie să se țină seama în cazul bromurilor care necesită administrare de lungă durată, se folosesc diferite siropuri (sirop simplu sau de portocale, de zmeură, de cacao, de licviriție).

Fetorul ex ore și hipersalivația pot constitui un impediment serios în continuarea tratamentului. Eliminarea prin salivă a bromului ca atare, cît și sub formă de acid bromhidric imprimă un miros neplăcut respirației, iar pe de altă parte conferă un gust particular, metalic destul de neplăcut pentru bolnav.

Manifestările cutaneomucoase sînt mai mult neplăcute decît grave. Eliminarea bromului prin mucoasele conjunctivală, rinofaringiană și traheală duce la creșterea secreției glandelor respective, ceea ce determină aspectul caracteristic de răceală sau de guturai. *Hipersecreția lacrimală* și *iritația conjunctivală* creează impresia unor ochi plînși, iar *tusea iritativă, vocea răgușită, nazonată,* contribuie la completarea tabloului clinic.

Modificările cutanate sînt asemănătoare, ca formă de manifestare și mecanism de producere, cu cele constatate în tratamentele ocazionale sau de scurtă durată cu bromuri. *Acneea bromică și bromodermita nodoasă* reprezintă principalele manifestări cutanate induse de bromuri : apariția lor mai ales la persoanele cu tendință la seboree impune trata-

rea prealabilă a acesteia, pentru a reduce incidența tulburărilor cutanate de acest fel.

Manifestările psihice sînt puțin importante în cazurile în care bromurile se administrează în scop antiepileptic, avînd în vedere acțiunea sedativă a acestora și existența la mulți comițiali a unor modificări de comportament care beneficiază de acest tratament.

Capacitatea de gîndire și de concentrare, memoria — funcții psihice profund afectate de bromuri, atunci cînd acestea sînt administrate în scop sedativ — la comițiali sînt net influențate în bine, fiind aproape normalizate. În general, tulburarea afectivității, hiperemotivitatea, eventualele tulburări de percepție ale comițialilor sînt suprimate prin bromuri, spre deosebire de persoanele necomițiale, la care tratamentul cu bromuri poate induce acest tip de manifestări psihice. Activitatea electrică cerebrală este net influențată, în sensul dispariției activității lente și înscrierii unei activități alfa, ca și îmbunătățirii procentajului de unde theta.

Manifestările neurologice pot apărea în cursul tratamentului îndelungat cu bromuri la comițiali, ca și la persoane indemne. Extinderea acțiunii bromului asupra diferitelor funcții și formațiuni nervoase centrale (cerebel, măduvă) explică tulburările de echilibru și de coordonare a mișcărilor, ca și ale reflexelor osteotendinoase.

Interesant apare faptul că la comițiali manifestările neuropsihice induse de bromuri sînt de mică importanță și, dacă ele preexistau tratamentului, dispar o dată cu instituirea acestuia ; la persoanele normale ele pot fi provocate de medicația bromată. Foarte probabil este vorba de reactivitatea particulară a acestor bolnavi, variabilitatea mare a răspunsului terapeutic și a efectelor nedorite fiind în funcție de tipul de sistem nervos. În plus, mai intervine și un al doilea factor în explicarea intensității acțiunii și tipului de răspuns, și anume echilibrul biologic între ionul brom și cel de clor. Difuziunea bromului în țesuturi și umori este asemănătoare cu a clorului, eliminarea renală fiind însă în funcție de concentrația sa relativă față de clor în sînge.

Prin administrarea repetată a bromurilor, zilnic sau la două zile interval, se realizează o acumulare de brom în organism, întrucît eliminările sînt inferioare aportului zilnic exogen. Ulterior, se stabilește, la o anumită concentrație, un echilibru între cantitatea administrată și cea eliminată, concentrația bromului în organism rămînînd constantă în condițiile repetării zilnice a unor doze constante. La dozele uzuale folosite

Scanned with OKEN Scanner

în tratamentul antiepileptic acest echilibru se realizează după circa două săptămîni.

Cu cît aportul de cloruri este mai scăzut, cu atît instalarea fenomenelor toxice se face mai rapid, iar intensitatea manifestărilor clinice este mai mare ; în cazul aportului crescut de cloruri, situația este inversă.

În situațiile în care s-a produs intoxicația cronică cu brom, tratamentul urmărește suprimarea aportului exogen și creșterea eliminării urinare. Ultimul aspect se realizează prin :

— regim alimentar hiperclorurat, bazat în special pe aportul de clorură de sodiu (5—15 g/zi), în afara celei furnizate de alimente ; în cazuri grave se recurge la administrarea parenterală de clorură de sodiu ;

— cura de lichide, în vederea asigurării unei diureze capabile să permită eliminarea unor cantități cît mai mari de bromuri.

★

În utilizarea terapeutică a bromurilor, în special în scop antiepileptic, trebuie să se țină seama de accidentele terapeutice pe care le poate induce această medicație. Astfel, la bolnavii cu anorexie, diaree, vărsături, la cei care au urmat un regim hipoclorurat de lungă durată, chiar dozele mici de bromuri pot declanșa importante efecte secundare nedorite. La persoanele cu insuficiență renală, din cauza eliminării renale reduse, se poate produce intoxicație bromică. Administrarea la bolnavii cu leziuni cutanate sau ale mucoasei respiratorii poate agrava tulburările preexistente.

Marea variabilitate a răspunsului individual la medicația bromică, în special la persoanele cu manifestări de comițialitate, impune mult discernămînt în utilizarea acestui tip de medicație și urmărirea atentă a bolnavilor în timpul tratamentului, în vederea valorificării acțiunii principale — sedativă—anticonvulsivantă — și a reducerii incidenței și intensității efectelor adverse.

FENOBARBITALUL

(Phenobarbital, Gardenal, Sevenal, Lepinal)

Derivat barbituric cu cea mai mare eficacitate în tratamentul epilepsiei, fenobarbitalul constituie și astăzi, în condițiile existenței a cel puțin cinci grupe de substanțe anticonvulsivante (barbiturice, hidantoine, oxazolidindione, succinimide și acetiluree), antiepilepticul major.

În condițiile administrării fenobarbitalului în scop antiepileptic pot apărea unele accidente terapeutice, diferite ca intensitate sau ca formă de manifestare față de cele care se ivesc în cazul folosirii acestei substanțe în scop hipnotic.

Tahifilaxia — săderea eficacității terapeutice după administrare prelungită — este mult mai puțin importantă în cadrul tratamentului antiepileptic, decît atunci cînd fenobarbitalul se administrează în vederea inducerii somnului.

Dacă pentru acțiunea hipnotică doza de fenobarbital trebuie mărită după 2—3 săptămîni de utilizare zilnică, putîndu-se ajunge pînă la doze de 1—2 g/24 de ore, pentru acțiunea anticonvulsivantă sînt necesare doze cu mult mai mici, care, după luni și ani de zile de tratament continuu, nu depășesc 0,3—0,5 g/24 de ore.

Obișnuința interesează, astfel, în special efectele sedativ și hipnotic și numai în măsură foarte mică pe cel anticonvulsivant ; de asemenea, funcțiile senzitive și psihice sînt foarte puțin influențate. Această ultimă caracteristică farmacodinamică permite administrarea îndelungată a fenobarbitalului, bolnavii respectivi putîndu-și desfășura activitatea profesională în condiții normale. În schimb, sensibilitatea la acțiunea toxică a barbituricului se păstrează nemodificată.

Interesant apare și faptul că, la comițiali, nu se constată manifestări de toxicomanie ; la aceștia nu există dorința de a lua medicamentul continuu, nu se realizează dependența fizică sau psihică față de substanță. Suprimarea tratamentului nu creează situații grave care să constituie un pericol social, ci numai individual (reapariția acceselor convulsive sau instalarea stării de rău epileptic).

Întreruperea — manifestată prin tulburări psihice și de ordin general — în cazul comițialilor se caracterizează, în special, prin crize convulsive de intensitate mare.

Dacă la persoanele indemne de orice manifestări comițiale abstinența se exteriorizează prin marcată slăbiciune fizică, stare de anxietate și chiar delir, la comițiali, pe prim-plan sînt convulsiile.

După 2—7 zile de la întreruperea administrării fenobarbitalului — perioadă caracterizată prin agitație psihomotorie, anxietate, insomnie, tremurături ale extremităților și hiperreflectivitate — reapar accesele convulsive. Acestea sînt de intensitate și durată mai mare decît cele obișnuite și sînt însoțite, între crize, de halucinații auditive și vizuale ; sînt cu atît mai grave, cu cît survin la persoane cu tulburări psihice

Scanned with OKEN Scanner

preexistente, la cele cu ateroscleroză cerebrală putînd duce chiar la exitus.

Manifestările digestive sînt constant întîlnite la comițialii care urmează tratament cronic cu fenobarbital și sînt caracterizate prin : *scăderea apetitului, miros particular* (neplăcut) *al respirației și aspect sabural al limbii, întîrzierea tranzitului intestinal.* Primele sînt expresia acțiunii inhibante asupra secreției digestive (salivară, gastrică, intestinală) pe care o exercită fenobarbitalul (ca și toate celelalte barbiturice, de altfel). Tranzitul intestinal este întîrziat ca urmare a reducerii secrețiilor digestive, pe de o parte, și scăderii tonusului și amplitudinii contracțiilor ritmice ale musculaturii intestinale, pe de altă parte.

Scăderea activității contractile și a celei secretorii digestive constituie expresia acțiunii parasimpaticolitice și ganglioplegice a fenobarbitalului.

Cînd întîrzierea tranzitului intestinal devine foarte supărătoare, atunci trebuie combătută cu substanțe stimulante ale kineticii intestinale, de tip prostigmină, acetilcolină, sau cu ajutorul purgativelor fenolftaleinice (Ciocolax) sau antrachinonice (Cortelax).

Manifestările cutanate se întîlnesc mai des decît în cazul tratamentelor ocazionale efectuate cu fenobarbital în scop sedativ-hipnotic. Ele constau în diferite *erupții benigne : maculopapuloase, eritematoase, urticariene, purpurice, scarlatiniforme ;* uneori poate apărea *dermatita exfoliativă,* cu prognostic rezervat.

Apărînd imediat sau mai tîrziu, în raport cu momentul începerii tratamentului, erupțiile cutanate pot fi localizate sau generalizate, interesînd însă cu predilecție jumătatea superioară a capului. Durata lor variază de la cîteva zile pînă la cîteva luni, în acest din urmă caz ele putîndu-se agrava progresiv, chiar și după suprimarea tratamentului.

Accidentele cutanate merită să rețină atenția, deoarece o dată cu reluarea administrării substanței leziunile cutanate se pot agrava și, chiar dacă inițial au fost de mică intensitate, ele pot evolua spre dermatită exfoliativă.

Considerate ca expresie a sensibilizării organismului față de fenobarbital (și de barbiturice în general), manifestările cutanate nu sînt influențate însă de medicația antihistaminică și antialergică.

Idiosincrazia apare la primele administrări de fenobarbital și se manifestă prin :

— *agitație psihomotorie,* logoree, stări delirante nesistematizate ;

— *stare de tensiune psihică*, tulburări psihoemotive, fobii diferite (mult mai accentuate la nevrotici) ;

— *dureri*, difuze sau localizate, interesînd diferite teritorii (articulare sau musculare).

Localizarea durerilor mai frecvent la nivelul regiunilor scapulare, cervicale sau la membrele inferioare a făcut pe unii autori să descrie diferite sindroame, ca de exemplu periartrita scapulohumerală, ca fiind caracteristice accidentelor terapeutice induse de fenobarbital.

Indiferent dacă durerile sînt permanente sau paroxistice, ele apar, mai ales și cu maximum de intensitate, dimineața.

Manifestările neurologice caracteristice **tratamentului cronic** cu fenobarbital sînt asemănătoare celor din intoxicația cronică, însă de intensitate mult mai mică. *Ameţelile, tremurăturile extremităţilor, dificultăţile în vorbire, hipotonia musculară, tulburările de vedere* (reducerea acuității vizuale, diplopie) sînt rar întîlnite la comițiali, spre deosebire de ceilalți bolnavi, la care frecvența și intensitatea acestor manifestări sînt mari. Modificările reflexelor cutanate și osteotendinoase sînt rareori puse în evidență la examenul obiectiv, acestea traducînd acțiunea inhibitorie a fenobarbitalului asupra unor structuri nervoase centrale : nucleii vestibulari, calea piramidală, căile cerebeloase și nucleii oculomotori.

Modificările respiratorii sînt minime în cursul tratamentelor îndelungate cu fenobarbital la bolnavii comițiali. Aceasta, deoarece la dozele mici care se folosesc în scop anticonvulsivant deprimarea centrilor respiratori este de mică importanță. Totuși, la bolnavii cu diferite bronhopneumopatii cronice însoțite de insuficiență respiratorie este recomandabil ca, concomitent, să se administreze și un excitant al centrului respirator, în vederea neutralizării acțiunii deprimante respiratorii centrale a fenobarbitalului.

Tulburările funcționale hepatice sînt constatate la persoanele cu diferite alterări morfofuncționale preexistente ale ficatului. Dozele mici și medii utilizate la comițiali nu afectează, sub raport funcțional sau histopatologic, ficatul normal. Capacitatea de metabolizare a fenobarbitalului (ca și a tuturor barbituricelor, de altfel) este mult superioară în comparație cu dozele de 0,1—0,3 g fenobarbital, administrate zilnic în scop anticonvulsivant.

La bolnavii hepatici, degradarea barbituricelor — care necesită un anumit consum de energie din partea celulei hepatice — se face într-un ritm mai lent, ceea ce poate favoriza apariția intoxicației barbiturice.

Scanned with OKEN Scanner

Fenobarbitalul, spre deosebire de dialilbarbital sau ciclobarbital, este numai în parte metabolizat de către ficat, restul eliminîndu-se ca atare pe cale renală.

Ca măsură de prudență, la bolnavii cu hepatopatii cronice, sînt recomandabile folosirea intermitentă a dozelor mici de fenobarbital și urmărirea testelor funcționale hepatice.

Tulburările funcționale renale apar numai în mod excepțional, în tratamentele cronice cu fenobarbital în scop anticomițial ; ele sînt mai frecvente și de gravitate mai mare în cazul anesteziei generale cu barbiturice.

Datorită eliminării pe cale urinară a barbituricelor, există posibilitatea producerii intoxicației chiar în condițiile folosirii unor doze mici, cum este cazul tratamentului antiepileptic.

Fenobarbitalul, care se elimină ca atare prin urină în proporție de circa 25% din cantitatea totală administrată, produce mai des intoxicație decît barbituricele cu grad mare de metabolizare hepatică (Dormital, Amital, Pentotal) și mai rar decît barbitalul (Veronal), a cărui metabolizare hepatică este minimă.

Se consideră că nefropatiile reduc cu circa 50% eliminarea renală a barbituricelor, în comparație cu starea de sănătate, ceea ce creează condiții favorabile apariției accidentelor, chiar la doze terapeutice. În plus, particularitatea metabolică a barbituricelor legată de circuitul glomerulotubular (sînt filtrate glomerular, resorbite tubular și eliminate în sînge, de unde apoi sînt din nou filtrate glomerular) explică eliminarea lentă a lor (cîteva zile), ceea ce favorizează acumularea în organism.

În vederea evitării acumulării și, respectiv, a intoxicației barbiturice, la persoanele comițiale cu diferite afecțiuni renale este prudent să se alcalinizeze urina, pH-ul crescut al acesteia avînd capacitatea de a inhiba retroresorbția tubulară a barbituricelor. Astfel, administrarea de fenobarbital concomitent cu bicarbonat de sodiu (2—5 g) este utilă la bolnavii cu afecțiuni renale, diminuînd riscul intoxicației barbiturice.

Acțiunile adverse la nou-născut se pot produce sub forma tulburărilor respiratorii sau hematologice grave, ca urmare a tratamentelor efectuate de mamă în ultimele luni de sarcină sau în urma administrării de fenobarbital, în scop anticomițial, la nou-născut.

În sindromul Lennox, care urmează unei encefalopatii, sau în sindromul West, fenobarbitalul constituie baza tratamentului acestor forme

particulare de epilepsie a copilului, în primul caz asociat cu Diazepam sau cu trimetadionă și, în al doilea, cu ACTH.

Pe lîngă deprimarea centrilor respiratori (pneumotaxic și bulbar), fenobarbitalul interferează cu factorii coagulării, putînd produce tulburări hipoxice (reluarea tardivă a funcției respiratorii pe cont propriu, post-partum), cu repercusiuni grave cerebrale și tulburări hemoragice.

La nou-născuții tratați cu fenobarbital, depresiunea funcției centrilor respiratori poate fi de gravitate mare, insuficiența respiratorie fiind agravată și mai mult de administrarea intempestivă de oxigen, ca urmare a suprimării mecanismului reflex în menținerea respirației.

Tulburările hemoragice necesită tratament prelungit și susținut (a se vedea capitolul „Medicația coagulantă și anticoagulantă" din lucrarea „Accidente medicamentoase", apărută în Ed. medicală, 1970).

Inducția enzimatică. Interpretarea corectă a fenomenului de obișnuință, ca și a altor efecte nedorite induse de fenobarbital a fost posibilă numai în ultimul timp, ca urmare a recunoașterii inducției enzimatice drept unul dintre mecanismele principale farmacodinamice, cu implicații importante terapeutice.

Inducția enzimatică — creșterea capacității de metabolizare a diferitelor substanțe endo- sau exogene, ca urmare a stimulării activității metabolice hepatice, determinată de administrarea unor substanțe farmacologic active —, pe lîngă implicațiile de ordin toxicologic și biologic, a impus reconsiderarea unor aspecte terapeutice și experimentale incorect sau insuficient explicate pînă acum.

Demonstrarea, de către Remmer, a stimulării metabolismului hepatic în urma administrării de fenobarbital a constituit punctul de plecare a cercetărilor care au avut drept rezultat descoperirea fenomenului de inducție enzimatică asupra efectelor medicamentelor. S-a dovedit astfel că numeroase substanțe au proprietatea de a stimula activitatea enzimelor microzomiale hepatice care metabolizează diferitele substanțe medicamentoase, ca și unele substanțe endogene, proprii organismului ; aceste substanțe au fost denumite inductori. Cercetările efectuate în vederea elucidării corelației structură chimică—activitate inductoare au scos în evidență necesitatea unei anumite structuri moleculare, a unei anumite configurații electronice pentru substanțele inductoare. Astfel, s-a constatat că majoritatea inductorilor sînt substanțe cu un grad înalt de liposolubilitate la un pH fiziologic. De asemenea, s-a mai constatat că un

Scanned with OKEN Scanner

inductor poate crește activitatea enzimatică responsabilă de metabolizarea sa proprie sau a altor substanțe, diferite structural și farmacologic de acesta.

În unele situații inductorul mărește activitatea de metabolizare a altor substanțe, fără a o influența pe a sa.

Între diferitele substanțe cu capacitate inductoare nu există, în general, concordanță în privința dozelor, duratei și ritmului de administrare pentru a produce inducția enzimatică. Dacă pentru unele substanțe dozele capabile să producă inducția enzimatică sînt egale cu cele terapeutice, în schimb pentru altele sînt necesare doze mari, care depășesc cu mult pe cele terapeutice, apropiate de cele toxice. Aceeași variabilitate se constată și în ceea ce privește durata administrării substanței cu capacitate inductoare : pentru unele, aceasta este de cîteva zile ; pentru altele, este suficientă o singură administrare.

Consecințele stimulării activității enzimelor microzomiale hepatice responsabile de metabolizarea medicamentelor sînt diferite, în funcție de caracteristicile biochimice și particularitățile farmacodinamice ale substanțelor respective.

a) În cazul medicamentelor care sînt degradate prin metabolizare se realizează scăderea intensității și duratei acțiunii farmacodinamice, ceea ce impune creșterea progresivă a dozelor, pentru obținerea efectului terapeutic dorit.

b) Desfășurarea efectului farmacodinamic nu este influențată de loc de inducția enzimatică în cazurile în care atît produsul de metabolism, cît și substanța respectivă au aceeași acțiune, ca intensitate și durată.

c) În cazul substanțelor medicamentoase care, ca atare, sînt inactive, devenind active după transformările suferite în organism, inducția enzimatică realizează creșterea efectului și prelungirea sa.

d) În cazul medicamentelor care își datorează efectele toxice unor metaboliți, sub influența procesului de inducție enzimatică, stimularea biotransformărilor are drept urmare creșterea marcată a toxicității lor.

În practica terapeutică creșterea metabolismului unei substanțe medicamentoase reprezintă consecința fie a autoinducției, fie a unei asocieri medicamentoase.

Dintre substanțele antiepileptice al căror efect scade prin autoinducție, cel mai tipic exemplu îl constituie meprobamatul. Administrarea repetată are drept consecință, pe plan histoenzimologic, creșterea activi-

Scanned with OKEN Scanner

tății enzimelor microzomiale hepatice, iar pe plan farmacodinamic, metabolizarea mai rapidă a substanței și scăderea efectului terapeutic.

Instalarea fenomenului de obișnuință se realizează, în principal, prin inducție enzimatică.

În cazul tratamentului antiepileptic complex, fenobarbitalul ocupă un loc important, atît prin capacitatea sa inductoare, cît și prin larga sa utilizare terapeutică.

Un exemplu tipic de modificare a efectului terapeutic prin inducție enzimatică — și care, de altfel, a constituit punctul de plecare a cercetărilor în acest domeniu — este cel observat și în cazul asocierii fenobarbital-derivați cumarinici.

Fenobarbitalul induce scăderea intensității acțiunii anticoagulante, ca urmare a stimulării metabolismului derivaților cumarinici. În condițiile acestei asocieri medicamentoase, doza eficientă de anticoagulant este crescută. Rata de metabolizare a substanțelor cumarinice revine la normal în cîteva zile de la întreruperea administrării fenobarbitalului — fază critică în care pot apărea manifestări hemoragice produse prin supradozare ; de aceea, este absolut necesară corectarea corespunzătoare a dozei anticoagulantului respectiv, o dată cu întreruperea tratamentului cu fenobarbital.

Dintre asocierile fenobarbitalului în care acesta acționează ca un inductor enzimatic, cele mai importante sînt : fenobarbital-fenilhidantoină, fenobarbital-digitoxină, fenobarbital-fenazonă, fenobarbital-griseofulvină, fenobarbital-zoxazolamină.

Fenobarbitalul, prin capacitatea sa inductoare enzimatică, are proprietatea de a stimula metabolismul unor substanțe endogene, fiziologice, proprii organismului. Dintre substanțele fiziologice al căror metabolism suferă cele mai mari influențe, cea mai importantă este bilirubina. Stimularea metabolismului bilirubinei prin inducția produsă de fenobarbital este cu atît mai evidentă, cu cît producția de bilirubină este mai mare și cu cît metabolizarea este mai deficitară. Această situație este întîlnită în condiții fiziologice la nou-născut, iar în condiții patologice, în cazurile de hemoliză crescută, cu capacitate funcțională hepatică alterată.

De la constatarea, întîmplătoare, a incidenței scăzute a hiperbilirubinemiei la nou-născuții din mame care au primit fenobarbital pentru epilepsie sau preeclampsie, în zilele premergătoare nașterii, pe baza cunoașterii fenomenului de inducție enzimatică, s-a ajuns chiar la

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea profilactică a fenobarbitalului la nou-născuți. Astfel, administrarea fenobarbitalului imediat după naștere la nou-născuții cu icter grav sau chiar cu hemoliză prin incompatibilitate materno-fetală de Rh a permis prevenirea hiperbilirubinemiei și a scăzut considerabil necesitatea exsanguinotransfuziilor. Semnificativă în acest sens apare comunicarea unor autori care, pe două loturi de nou-născuți, egale ca număr, au fost nevoiți să recurgă la exsanguinotransfuzii la 11 copii din lotul celor netratați cu fenobarbital, comparativ cu un singur caz din lotul celor tratați cu doze de 1 mg fenobarbital/kilocorp la 8 ore.

Merită reținută constatarea experimentală a stimulării (sau reducerii la normal) a funcțiilor hepatice (îmbunătățirea *clearance*-ului BSP, creșterea eliminării biliare etc.), care, transpusă pe planul patologiei umane, poate schimba punctul nostru de vedere privitor la hepatotoxicitatea fenobarbitalului.

Durata inducției enzimatice este în funcție de viteza de eliminare a inductorului, substanțele inductoare care se depozitează în organism prelungindu-și acțiunea enzimatică timp de săptămîni sau chiar luni.

Mecanismul de producere a inducției enzimatice este corelat cu capacitatea substanțelor respective de a crește sinteza de proteine enzimatice. Substanța inductoare augmentează capacitatea de transport al acidului ribonucleic mesager în ribozomi ; pe lîngă acțiunea asupra reticulului endoplasmic, este posibil ca inducția enzimatică să se realizeze și prin inhibarea procesului de degradare a enzimelor microzomiale. În sprijinul acestei interpretări pledează hipertrofia reticulului endoplasmic, creșterea citocromului și chiar creșterea în greutate a ficatului. De asemenea, tot în același sens trebuie interpretată și capacitatea de prevenire a inducției enzimatice pe care o au substanțele apte să inhibe sinteza proteică (actinomicina, puromicina etc.).

Este posibil ca acțiunea inductoare a diferitelor substanțe să se exercite în două faze :

— inițial inhibitorie, determinată de scăderea activității fosfatazelor hepatice, și a enzimelor responsabile de metabolizarea substanței respective ;

— ulterior, se produce stimularea activității enzimatice celulare hepatice, a cărei consecință pe plan farmacologic o reprezintă creșterea activității metabolizatoare a medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Prima fază — cea inhibitorie — este de mică importanță, în contrast cu faza stimulatorie, care este foarte pronunțată.

Procesul de inducție enzimatică are o semnificație profund biologică, el constituind un fenomen de adaptare imediată și de durată limitată a unor funcții biochimice ale organismului la diferite variații ale mediului. Este interesant de sesizat faptul că echipamentul enzimatic de care dispune organismul în procesele de degradare metabolică este eficient atît față de constituenții fiziologici, rezultați din activitatea normală, cît și față de unele substanțe străine (medicamente), care pătrund în organism în mod accidental. De asemenea, trebuie semnalat faptul că tocmai unele dintre aceste substanțe străine de organism sînt înzestrate cu o puternică acțiune de stimulare a activității metabolice.

Există păreri conform cărora inducția enzimatică poate (trebuie) să fie considerată un mecanism primar de reglare a activității funcționale a organismului, mecanism apărut în primele stadii evolutive ale celulei, situate pe scara filogenetică cu mult înaintea mecanismelor hormonale și nervoase.

*

Pentru reducerea la maximum a efectelor adverse ale fenobarbitalului, utilizat în mod cronic în tratamentul epilepsiei, se va urmări :

— să se asigure o eliminare cît mai bună a substanței prin alcalinizarea urinii cu ajutorul bicarbonatului de sodiu ;

— să nu se întrerupă brusc administrarea medicației, ci numai după scăderea progresivă a dozei, evitîndu-se astfel producerea crizelor majore ;

— să se asocieze cu cafeină sau amfetamină, în cazurile în care starea de somnolență, astenia fizică și psihică induse de fenobarbital împiedică desfășurarea unei activități normale ;

— asocierea sedative—tranchilizante de tip clordiazepozid (Napoton, Librium), Haloperidol, Meprobamat, la persoanele la care fenobarbitalul produce anxietate mare, impulsivitate, agresivitate.

Corectînd efectele nedorite ale fenobarbitalului, se creează condiții favorabile pentru valorificarea deplină a acțiunii sale anticomițiale, substanța făcînd parte, în mod obligatoriu, din schema terapeutică modernă a crizelor comițiale (rare sau frecvente, generalizate sau localizate), a absențelor și mioclonilor, a falselor absențe temporale și crizelor psihomotorii, ca și a echivalențelor temporare și a crizelor adversive.

Scanned with OKEN Scanner

PRIMIDONA

(Primidon, Sertan, Mysolin, Hexamidin, Mylepsine)

Derivat înrudit chimic cu fenobarbitalul, primidona constituie un antiepileptic cu mare utilizare terapeutică, deoarece este eficace în toate varietățile de epilepsie, în afară de *petit mal* (unii autori au obținut rezultate bune chiar și în această formă), și la doze terapeutice este grevat de un număr mic de efecte adverse.

Comparativ cu fenobarbitalul — de care diferă numai prin înlocuirea oxigenului din structura ureică cu doi atomi de hidrogen — primidona are avantajul unei mai bune toleranțe, caracteristică farmacodinamică conferită de modificarea minimă structurală.

Dintre cele mai importante efecte adverse pe care le induce primidona menționăm pe cele neuropsihice, cutanate și hematologice, intensitatea lor neajungînd însă niciodată la cea produsă de fenobarbital.

Manifestările digestive sînt de același tip ca și cele imputabile fenobarbitalului. Administrarea primidonei este urmată, în rare cazuri însă, de tulburări secretorii și motorii digestive care de cele mai multe ori diminuează sau dispar, fără a fi nevoie de modificări ale posologiei.

Diminuarea apetitului, grețurile și vărsăturile apar de regulă la începutul tratamentului, durează cîteva zile și apoi dispar spontan. Este vorba de reducerea secreției gastrice, pe de o parte, și de acțiunea iritantă pe care o exercită substanța asupra mucoasei gastroduodenale, pe de altă parte. Mecanismul intim al acestei acțiuni este de tip vegetativ, și anume acțiunea parasimpaticolitică pe care o exercită substanța (efect de intensitate mult mai mică decît cel al fenobarbitalului).

Constipația este în general rar întîlnită și puțin supărătoare. Indusă atît prin mecanism neurotrop (acțiune parasimpaticolitică și ganglioplegică), cît și musculotrop (relaxarea musculaturii netede intestinale), întîrzierea tranzitului intestinal produsă de primidonă este ușor combătută cu purgative antrachinonice (Cortelax), fenolftaleinice (Ciocolax) sau prin parasimpaticomimetice (prostigmină, acetilcolină etc. — modalitate terapeutică mai rar întîlnită).

Manifestările cutanate sînt în general de același timp cu cele produse de fenobarbital, însă cu cîteva particularități și anume :

Scanned with OKEN Scanner

— Intensitatea lor este mai redusă, practic nefiind descrise în literatură cazuri de dermatită exfoliativă — manifestare cutanată indusă iatrogen, cu prognosticul cel mai grav.

— Tabloul clinic este dominat de erupția eritematoasă sau maculopapuloasă, îmbrăcînd aspectul modificărilor cutanate din scarlatină sau rujeolă, ceea ce poate preta la confuzii de diagnostic, mai ales la copii.

— Apariția erupției este relativ tardivă în raport cu instituirea tratamentului — cam a 7-a — a 9-a zi — și are o durată scurtă, de cîteva zile în general.

Ca mecanism de producere a manifestărilor cutanate s-a incriminat, ca și în cazul fenobarbitalului, sensibilizarea față de structura de bază malonilureică a primidonei.

Dacă totuși erupția nu are tendință spontană la retrocedare, este recomandabil ca, pentru un timp, să se suprime administrarea substanței și să se înlocuiască cu o alta, la reluare, în general, nemaiapărînd manifestări cutanate.

Idiosincrazia este mai rar întîlnită decît în cazul fenobarbitalului. Agitația psihomotorie, starea de tensiune psihică și durerile polimorfe constituie manifestări clinice care pot atrage atenția, de la început, asupra existenței idiosincraziei față de primidonă, recunoașterea acestui tip de accident terapeutic impunînd renunțarea la acest preparat. Cu toată asemănarea structurală dintre primidonă și fenobarbital, în caz de idiosincrazie față de una dintre aceste substanțe poate fi utilizată cealaltă, fără vreun inconvenient.

Tahifilaxia — scăderea progresivă a acțiunii antiepileptice în condițiile administrării prelungite, în doze constante de primidonă — este întîlnită cu o incidență mai mică decît la fenobarbital (ca și la toate celelalte barbiturice, în general).

Schema terapeutică modernă prevede creșterea progresivă a dozelor, începîndu-se cu doze minime, puțin eficace, de ordinul a 0,125 g/zi (o jumătate de tabletă a 0,25 g), crescînd la 3—5 zile cu cîte 0,125 g, astfel încît să se ajungă după 3—5 săptămîni la 1,5—2 g primidonă/zi. Acest mod de administrare constituie mai puțin consecința obișnuinței, cît, mai ales, a manifestărilor digestive, în acest fel toleranța digestivă a medicamentului fiind foarte bună și permițînd prelungirea tratamentului mult timp.

Manifestări de toxicomanie, întîlnite frecvent la fenobarbital, nu sînt citate la primidonă. Administrarea de lungă durată nu duce la realizarea dependenței fizice sau psihice față de substanță.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări de abstinență nu au fost constatate la întreruperea bruscă a tratamentului cu primidonă, spre deosebire de fenobarbital, la care acestea figurează printre accidentele terapeutice cele mai importante.

Deosebirea structurală minimă dintre primidonă și fenobarbital nu poate explica lipsa manifestărilor de abstinență la prima. Cum însă primidona se administrează în majoritatea situațiilor (convulsii generalizate, absențe, echivalențe adversive, echivalențe hemiclonice) în asociere cu fenobarbitalul, suprimarea unuia este compensată de celălalt preparat. De altfel, particularitățile metabolice ale primidonei (transformarea în organism în fenobarbital a cel puțin 20% din cantitatea de substanță circulantă) permit concluzia că primidona își exercită acțiunea antiepileptică prin intermediul fenobarbitalului, în care se transformă.

Tulburările funcționale renale apar în general rar după primidonă, dar cu o incidență mai crescută decît în cursul tratamentelor de lungă durată cu fenobarbital. Ritmul lent de metabolizare, transformarea parțială în fenobarbital, circuitul glomerulotubular constituie particularități metabolice ale primidonei care explică manifestările renale ce pot apărea la persoanele tratate timp îndelungat. Astfel, după un timp de la instituirea acestui tratament pot apărea *edeme* discrete, în special în părțile declive, dar nu numai acolo, la persoane indemne de orice suferință renală.

Mecanismul de producere a acestui tip de efect secundar nedorit este hormonal — stimularea secreției de hormon antidiuretic. Această acțiune este comună tuturor derivaților barbiturici, inclusiv fenobarbitalului și primidonei. Creșterea cantității de apă resorbită la nivelul ultimelor porțiuni ale tubului distal și al tubilor colectori duce la scăderea cantității de urină definitivă, pe de o parte, și la creșterea volemiei, pe de alta. Cum însă schimburile dintre sectorul vascular și cel interstițial se efectuează cu multă ușurință, excesul de apă din circulație trece în interstiții, unde este decelat la examenul clinic ; uneori însă, acumularea lichidului în spațiul interstițial poate scăpa examenului obiectiv, în aceste cazuri fiind de real folos cîntărirea bolnavului, deoarece cantități de pînă la 5 l lichide se pot reține în organism, fără ca să apară edeme.

Cercetările efectuate în vederea aprecierii modului în care sînt influențate funcțiile renale au dovedit, la bolnavii tratați timp îndelungat cu primidonă, *scăderea filtrării glomerulare* și *reducerea fluxului plasmatic renal*. După suprimarea tratamentului, atît edemele, cît și alterările funcționale renale dispar. Dacă totuși acestea sînt persistente, este recomandabil să se recurgă la alcalinizarea urinii, prin administrare de

bicarbonat de sodiu, în vederea reducerii retroresorbției tubulare a substanței ca atare sau/și a fenobarbitalului în care se transformă.

Ca măsură de prudență, este bine ca la comițialii cu suferințe renale să se evite, pe cît posibil, tratamentul cu primidonă (ca și cu fenobarbital, de altfel), utilizîndu-se substanțe anticonvulsivante care nu afectează funcțiile renale.

Modificări respiratorii nu apar în timpul tratamentului cu primidonă, nici în cazurile în care se folosesc doze mai mari (1,5—2 g/zi), nici după utilizarea prelungită a acestui preparat la persoane normale din punct de vedere respirator.

Este posibil însă ca la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice (bronșită cronică, sleroemfizem pulmonar, bronșiectazie, astm bronșic etc.) să se accentueze insuficiența respiratorie cronică preexistentă, ca urmare a acțiunii deprimante a fenobarbitalului, rezultat din metabolizarea primidonei, asupra centrilor respiratori bulbar și pneumotaxic. De aceea, nu este lipsită de interes recomandarea ca, la aceste categorii de bolnavi, primidona să se folosească intermitent și în doze care să nu depășească 1—1,25 g/zi

Tulburările cardiovasculare sînt citate numai în mod excepțional, acestea fiind expresia idiosincraziei. Cele cîteva cazuri de *colaps cardiovascular* descrise în literatură, din fericire reversibile, trebuie să rețină atenția, în vederea evitării apariției lor. Astfel, instituirea tratamentului în doze mici, care sînt crescute progresiv, reduce mult apariția manifestărilor idiosincrazice și în special a celor cardiovasculare. Această schemă terapeutică permite reducerea tuturor efectelor adverse ale primidonei și decelarea primelor manifestări idiosincrazice, care, la doze mici de medicament, sînt mai puțin grave.

Manifestările neuropsihice, frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu primidonă, sînt numai rareori de intensitate mare, astfel încît să necesite modificarea posologiei sau renunțarea la această medicație. Ele sînt mai frecvente și mai supărătoare în primele săptămîni de tratament, ulterior scăzînd în intensitate, chiar în condițiile continuării administrării preparatului.

Uneori, imediat după instituirea tratamentului, bolnavii se plîng de *amețeli, somnolență, scăderea capacității de gîndire și înțelegere, a raționamentului și memoriei, ca și a capacității de concentrare.*

Dacă în condiții de spitalizare aceste tulburări nu au repercusiuni foarte mari, în schimb în condițiile tratamentului ambulatoriu acestea

Scanned with OKEN Scanner

pot incomoda pe bolnav în desfășurarea activității sale profesionale, deoarece determină scăderea puterii de muncă, pot genera diferite accidente de muncă, de circulație etc. De aceea, ele trebuie evitate sau combătute atît prin creșterea progresivă a dozelor, cît și prin asocierea unor substanțe cu acțiune stimulantă asupra sistemului nervos central, în special asupra funcțiilor psihice. În acest sens se folosesc cafeina, în doză de 100—200 mg/zi (preferabil o ceașcă de cafea dimineața, iar la nevoie, încă una la prînz), sau amfetamina. Această ultimă substanță merită să rețină atenția, deoarece, pe lîngă capacitatea de a neutraliza acțiunea deprimată centrală a primidonei, are și acțiune anticonvulsivantă. Experimental, la animal, amfetamina diminuează convulsiile provocate prin curent electric, iar în patologia umană s-a dovedit capabilă să diminueze intensitatea acceselor convulsive și chiar să atenueze modificările activității electrice cerebrale din cursul acceselor de *grand mal* și *petit mal*. Asocierea primidonă-amfetamină apare astfel ca foarte utilă, mai ales la începutul tratamentului anticomițial. Dozele de amfetamină necesare sînt în general mici (3—6 mg/zi), recomandabil a fi administrate dimineața și la prînz, deoarece seara pot provoca tulburări ale somnului. În terapeutică trebuie să se țină seama de faptul că amfetamina are trei izomeri optici, dintre care cel mai activ stimulant cortical este izomerul dextrogir. Preparatul românesc Benzedrina conține amfetamină racemică, dozele necesare fiind duble în comparație cu amfetamina dextrogiră (Dexedrină, Dexamfetamină).

Dintre manifestările neurologice care pot apărea în cursul tratamentelor îndelungate cu primidonă sînt citate în literatură *disartria* și *ataxia*. Puțin importante din punctul de vedere al intensității, ele dispar în general în cîteva zile, chiar în condițiile continuării tratamentului. Sînt tot mai rar întîlnite astăzi, ca urmare a generalizării schemei terapeutice care prevede creșterea progresivă a dozelor, astfel încît abia după 1—3 săptămîni să se ajungă la doza optimă.

Atît disartria, cît și ataxia care apar în cursul tratamentului cu primidonă constituie expresia afectării căilor cerebeloase și a nucleilor cerebeloși, respectiv a neocerebelului, de către substanța ca atare și, în parte, de către fenobarbitalul în care se transformă.

Întrucît sînt de mică importanță și dispar spontan, aceste tulburări neurologice nu necesită tratament special.

Tulburările hematologice, rar întîlnite și fără gravitate deosebită, constituie mai degrabă constatări făcute cu ocazia examenelor hemato-

Scanned with OKEN Scanner

logice curente (numărătoarea de hematii, de leucocite, cercetarea cantității de hemoglobină etc.) ; ele nu au expresie clinică, ceea ce face ca, în cele mai multe cazuri, să treacă nesesizate.

Anemia megaloblastică reprezintă un tip particular de accident terapeutic produs de primidonă, întîlnit și în urma administrării altor substanțe cu acțiune antiepileptică (difenilhidantoina, de exemplu).

Apariția macrocitelor și chiar a megaloblaștilor în sîngele periferic, creșterea bilirubinemiei totale pe seama celei indirecte constituie argumente care pledează în favoarea unei carențe de factori de maturare eritrocitară. Într-adevăr, structura chimică a primidonei permite să fie considerată ca un derivat pirimidinic, care se poate substitui bazelor pirimidinice fiziologice (citozina, timidina, uracilul) în sinteza acizilor nucleici. Conferirea unui fals material pirimidinic pentru sinteza nucleozidelor duce la formarea unor acizi nucleici și a unor nucleoproteine incapabile să participe la maturarea celulară. Cum cele mai sensibile la lipsa factorilor de maturație sînt eritrocitele, acestea vor suferi modificări morfofuncționale care definesc tipul respectiv de anemie ca megaloblastic.

Leucopenia reprezintă expresia aceleiași dereglări în sinteza acizilor nucleici pe care o produce primidona, asupra seriei albe, diminuarea sintezei acizilor nucleici traducîndu-se pe plan hematologic prin scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic.

În vederea decelării tulburărilor hematologice, este recomandabil ca în timpul tratamentelor de lungă durată cu primidonă să se efectueze periodic, la 10—14 zile, examenul sîngelui periferic. În cazul în care se constată modificări de tip anemie megaloblastică, însoțite și de leucopenie, este bine să se administreze cîteva doze de vitamină B_{12} (50 γ /zi, cîteva zile, apoi o dată pe săptămînă, timp de încă 3—4 săptămîni), extracte hepatice (care prezintă și avantajul unui conținut bogat în acid folic), acid folic (5—10 mg/zi, timp de 5—7 zile), consecutiv, apoi intermitent.

Leucopenia izolată, atunci cînd nu este foarte importantă, nu necesită administrarea de vitamină B_{12} sau de acid folic.

★

Pentru valorificarea deplină a acțiunii antiepileptice a primidonei este bine să se țină seama de efectele adverse pe care le poate produce ; evitarea lor prin măsuri relativ simple poate conduce la creșterea valorii sale terapeutice antiepileptice.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel, ca o consecință a aprofundării aspectelor farmacodinamice ale substanței și a experienței clinice acumulate pînă în prezent, în ultimul timp primidona și-a lărgit sfera indicațiilor terapeutice de la crizele majore epileptice, la cele minore, ca și în toate formele de epilepsie cu tulburări de comportament. (În acest ultim caz se asociază și substanțe neuroleptice și tranchilizante, de tipul clorpromazinei și reserpinei.)

FENILHIDANTOINELE

(Fenitoin, Mefenitoina, Etotoin)

Apropiate structural de substanțele barbiturice (sînt derivați ai glicolil-ureei, pe cînd barbituricele sînt derivați ai malonil-ureei), fenilhidantoinele se folosesc de peste 30 de ani în tratamentul epilepsiei. Substanța utilizată inițial în acest scop — Nirvanolul — a făcut loc ulterior altor preparate, mai active și cu toxicitate mai mică.

Dintre derivații fenilhidantoinici, în terapeutică se folosesc numai cîțiva, și anume :

— *fenitoina* (Hidantoin, Difenin, Epanutin, Dilantin), care, din punct de vedere chimic, este di-fenilhidantoină ;

— *mefenitoina* (Mezantoina, Metotoina, Sedantional, Metantoină), care este metil, etil–fenilhidantoină ;

— *etotoina* (Nirvanolul, Peganon), care, din punct de vedere chimic, este etil-fenilhidantoină.

Asemănarea structurală a fenilhidantoinelor cu barbituricele a condus chiar la utilizarea acestora din urmă în vederea inducerii somnului, respectiv pentru acțiunea hipnotică pe care o posedă. Astfel etotoina (Nirvanol) a fost folosită, încă de acum 55 de ani, în medicina experimentală și în terapeutică, atît ca sedativ al sistemului nervos central, cît și ca substanță hipnotică. Extinderea cercetărilor și asupra acțiunii anticonvulsivante a condus la constatarea că fenilhidantoinele se situează aproape pe același plan cu fenobarbitalul, în arsenalul terapeutic antiepileptic. Cercetările experimentale și clinice efectuate ulterior au definit derivații fenilhidantoinici ca substanțe antiepileptice majore, utile atît în formele convulsivante (localizate sau generalizate), cît și în cele neconvulsivante. Astfel, ele își găsesc indicația în crizele majore, în crizele psihomotorii, în falsele absențe temporale, în crizele adversive, ca și în epilepsia mioclonică — singure sau, de cele mai multe ori, asociate cu fenobarbitalul.

Scanned with OKEN Scanner

În acest ultim caz se realizează potențarea reciprocă a acțiunii antiepileptice, ceea ce permite reducerea dozelor necesare și, respectiv, scăderea intensității și a incidenței efectelor secundare nedorite ale acestor două tipuri de medicație.

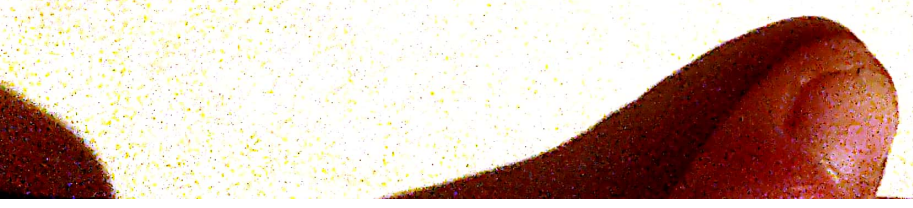
Dintre accidentele terapeutice cel mai frecvent întîlnite în cursul tratamentelor îndelungate cu derivați fenilhidantoinici menționăm tulburările digestive, manifestările cutanate și neuropsihice, modificările hematologice și renale, care, uneori, pot impune modificarea schemei terapeutice sau chiar renunțarea la această medicație.

Manifestările digestive sînt polimorfe atît ca manifestare, cît și ca mecanism de producere ; mai frecvent se constată : grețuri, vărsături, inapetență, gingivită și chiar icter.

Scăderea apetitului, grețurile și vărsăturile sînt întîlnite mai frecvent la persoane cu suferințe preexistente gastrointestinale, de tipul gastritelor, gastroduodenitelor și al bolii ulceroase. Acestea constituie expresia acțiunii iritante pe care o produce nucleul fenilhidantoinic asupra mucoasei gastroduodenale, pe de o parte, și a reacției alcaline a acestor substanțe, pe de altă parte. Pentru a reduce cît mai mult acțiunea iritantă digestivă, este recomandabil ca administrarea fenilhidantoinelor să se facă în timpul mesei (între felurile de mîncare) sau, mai bine, după-masă, la circa jumătate de oră. Se realizează în acest mod și diminuarea alcalinității substanței respective, sub influența acidului clorhidric din secreția gastrică. De altfel, datorită reacției puternic alcaline a fenilhidantoinelor — în special a fenitoinei sodice —, acestea se administrează exclusiv pe cale orală, calea parenterală fiind inaccesibilă, deoarece iritația locală ar produce necroză, cu grave repercusiuni. Dacă totuși aceste măsuri nu sînt suficiente, atunci se va recurge la administrarea de acid clorhidric, fie sub formă de soluție (cîte 1 ml din soluția oficinală), fie de comprimate de Acidopeps, concomitent cu fiecare doză de fenilhidantoină. În vederea creșterii toleranței digestive, s-a preconizat folosirea soluțiilor uleioase de fenilhidantoină ; rezultatele bune obținute în acest sens au dus la prepararea pe cale industrială în unele țări a soluțiilor uleioase, care sînt indicate persoanelor cu suferințe digestive preexistente.

Administrarea dozei zilnice într-o singură priză, recomandată de unii autori, are, pe lîngă avantajul diminuării acțiunii iritante digestive, și o justificare farmacodinamică.

Perioada de latență de circa 10—14 zile de la instituirea tratamentului pînă la obținerea concentrației sanguine eficiente (care se situează



în jur de 1—2 mg/100 ml sînge) sugerează existența unei particularități metabolice a fenilhidantoinelor, astfel încît efectul antiepileptic nu este în funcție de un anumit ritm de administrare a substanței respective. Demonstrarea existenței unui circuit enterohepatic al fenilhidantoinelor a permis interpretarea corectă a perioadei de latență în instalarea acțiunii, absorbția acestor substanțe fiind mult încetinită prin trecerea, din nou, prin bilă și prin intestin.

Privită sub acest aspect, administrarea dozei zilnice într-o singură priză — recomandabil în timpul sau după masa principală — apare ca fondată farmacodinamic, fiind capabilă să reducă iritația digestivă pe care o produc fenilhidantoinele. În plus, creșterea progresivă a dozelor, începînd cu 100 mg/zi, astfel încît în 10—14 zile să se ajungă la doza terapeutică, constituie o măsură utilă de prevenire, permițînd o bună toleranță digestivă.

Deși rare, trebuie menționate totuși și unele manifestări digestive particulare, care pot crea dificultăți de diagnostic. Astfel, *durerile epigastrice, inapetența, greturile și vărsăturile* pot sugera existența unei gastrite cronice sau chiar a bolii ulceroase. Alteori, tabloul clinic poate fi atît de manifest, încît să simuleze abdomenul acut ; această situație se întîlnește, mai ales, atunci cînd durerile epigastrice sînt violente și însoțite de greturi, vărsături apoase sau bilioase, anorexie și stare de rău.

Examenul obiectiv nu decelează însă apărarea musculară caracteristică abdomenului acut, temperatura bolnavului este normală, iar examenul hematologic nu pune în evidență creșterea numărului de leucocite din sîngele periferic.

Hemoragii digestive superioare, în special hematemeză, au fost semnalate în mod excepțional în cursul tratamentelor de lungă durată cu derivați fenilhidantoinici.

Apariția hematemezei la persoane fără tulburări digestive în antecedente, accident hemoragic ce evoluează concomitent cu modificări gingivale caracteristice, justifică interpretarea hemoragiei digestive drept accident terapeutic, și nu ca o suferință digestivă, așa cum ar părea la prima vedere.

Modificările gingivale apar mai ales la copii și tineri (afectînd pînă la 60% din cazuri) și mult mai rar la persoanele în vîrstă (numai la 5—10% dintre acestea). Dacă în ceea ce privește frecvența acestui tip de accident terapeutic se poate face o corelație cu vîrsta bolnavilor, în schimb în privința posologiei și duratei tratamentului nu se poate stabili o astfel

Scanned with OKEN Scanner

de corelație : administrări prelungite nu sînt urmate de modificări gingivale, în timp ce la alte persoane acestea apar după doze moderate, în primele luni de tratament.

Bolnavii care urmează tratamentul cu derivați fenilhidantoinici au uneori o sensibilitate particulară a mucoasei bucale, în special în regiunile învecinate cu gingiile, sensibilitate care, de regulă, dispare la scurt timp de la întreruperea tratamentului. Alteori spontan, la apăsare sau în urma periajului dinților, pot apărea hemoragii gingivale ; dacă durează mai mult timp, atunci se produc și modificări ale mucoasei gingivale, de tip inflamator — gingivită. Consistența gingiei se schimbă, devenind buretoasă, ulterior putîndu-se constata, chiar macroscopic, hipertrofia gingivală. Mai mult supărătoare din motive estetice decît medicale, hipertrofia gingivală poate evolua, respectînd însă regiunile edentate, care, rămînînd normale, contrastează cu restul gingiei hipertrofiate. Substratul histopatologic al acestor modificări macroscopice gingivale este reprezentat de o intensă proliferare atît a epiteliului, cît și a țesutului conjunctiv subiacent; uneori, se constată chiar și zone de calcifiere în corion.

Mecanismul intim al acestui tip particular de efect secundar nedorit este încă neelucidat. Părerea conform căreia leziunile gingivale sînt produse de către un metabolit anormal al acidului ascorbic nu corespunde realității, deoarece modificările histopatologice ale mucoasei gingivale în cursul avitaminozei C — scorbutul — sînt cu totul diferite de cele întîlnite în tratamentul cu derivați fenilhidantoinici.

Mai plauzibilă pare explicația conform căreia gingivita hipertrofică constituie o modificare locală, indusă de fenilhidantoina care se elimină prin salivă. Ea este mai frecvent întîlnită și accentuată după administrarea de fenitoină și mult mai rară și mai puțin importantă în cazul tratamentelor cu mefenitoină sau etotoină.

Profilaxia hipertrofiei gingivale constă în corecta igienă a dinților și cavității bucale, periajul dinților și spălarea gurii fiind obligatorii după fiecare masă. În situațiile în care gingivita este atît de importantă, încît deranjează sub aspect estetic sau jenează la masticație, atunci se poate pune problema îndepărtării chirurgicale a țesutului gingival hipertrofiat.

Icterul, accident terapeutic rar întîlnit în cursul tratamentului cu derivați fenilhidantoinici, este de regulă asociat cu ascensiune termică, poliadenopatie și dermatită exfoliativă — manifestări clinice care semnalează existența unui proces de sensibilizare a organismului la acest tip de medicație.

Faptul că icterul apare în contextul acestor manifestări sigur alergice, că nu este legat de o anumită posologie sau durată a tratamentului pledează pentru un mecanism alergic în inducerea sa.

Ficatul joacă un rol important în neutralizarea și detoxifierea fenilhidantoinelor (ele fiind, în mare parte, conjugate cu acidul glicuronic de către celula hepatică). Astfel, experimental, pe animal, ca și în clinica umană de altfel, acțiunea anticonvulsivantă a fenitoinei, de exemplu, este cu mult mai puternică la animalele sau persoanele cu alterări morfofuncționale hepatice, ca urmare a scăderii capacității de glicuronoconjugare — respectiv de inactivare — a acestei substanțe. Cu toate acestea, derivații fenilhidantoinici utilizați în terapeutică nu produc, la dozele folosite curent, modificări funcționale sau organice hepatice nici la persoanele normale și nici la cele cu afecțiuni hepatice.

În acest sens, nu este contraindicată această medicație la hepatici ; la aceștia se impune însă mult discernămînt în stabilirea dozelor — care pot fi, și trebuie să fie, cu puțin inferioare celor folosite la persoane indemne din punct de vedere hepatic —, aceasta datorită particularităților metabolice ale fenilhidantoinelor, și nu toxicității lor hepatice.

Manifestările cutanate sînt variate ca expresie clinică, cele mai frecvente fiind erupțiile cutanate, hirsutismul și tumefierea feței.

Erupțiile cutanate se întîlnesc la circa 10% din totalul bolnavilor care urmează acest tratament, frecvența cea mai mare constatîndu-se la copii și tineri. Aspectul erupției — eritematos —, cu o dispoziție care amintește pe cea din scarlatină sau rujeolă, pe de o parte, și vîrsta tînără, pe de alta, constituie factori care pretează la interpretări eronate. Lipsa celorlalte manifestări clinice caracteristice acestor boli infectocontagioase și dispariția erupției după suprimarea medicației fenilhidantoinice sînt elemente importante în vederea interpretării corecte a leziunii cutanate.

După o pauză de 2—3 săptămîni, timp în care derivații fenilhidantoinici sînt înlocuiți cu alte substanțe antiepileptice, se poate face apel din nou la această medicație, fără ca erupțiile cutanate să mai apară.

Cel mai adesea erupțiile cutanate se produc după administrarea mefenitoinei și mai rar în cadrul tratamentelor cu fenitoină sau etotoină.

Sînt citate și forme grave de *modificări cutanate, de tipul dermatitei exfoliative și al eritemului hemoragic multiform*, care, din fericire, sînt rare. Ele impun suprimarea pentru totdeauna a tratamentului respectiv și intervenția promptă pentru recuperarea bolnavilor, care altfel pot ajunge la exitus.

Scanned with OKEN Scanner

De regulă, dermatita exfoliativă evoluează concomitent cu icterul, febra, periarterita nodoasă, ceea ce sugerează existența unui mecanism alergic în producerea acestor accidente medicamentoase.

După administrarea mefenitoinei poate apărea, de la început sau după dispariția erupției eritematoase, pigmentația brună a feței și gîtului, însoțită uneori de hipertricoză.

Hirsutismul — apariția pilozității în regiunile în care, în mod normal, nu există sau este redusă —, constituie mai mult un impediment de ordin estetic decît medical în cursul tratamentelor cu derivați fenilhidantoinici. Mai frecvent acest incident terapeutic apare la fete, în perioada adolescenței, cînd se asociază și cu acnee, incidența scăzînd mult la adulți și la persoanele în vîrstă.

Constatarea de regulă a coexistenței hirsutismului cu tumefierea feței a sugerat existența unui mecanism endocrin în producerea acestora. Cercetări histopatologice efectuate la persoanele care au decedat în timpul tratamentului cu derivați fenilhidantoinici, ca și la animalele de experiență, de altfel, au evidențiat creșterea în greutate a glandelor corticosuprarenale și hipertrofia zonelor reticulară și glomerulară, adică tocmai a acelor structuri suprarenale responsabile de secreția hormonilor sexuali (în special androgeni) și a mineralcorticoizilor (aldosteronul și corticosteronul).

Este posibil ca fenilhidantoinele să exercite o acțiune stimulantă asupra corticosuprarenalelor, în special asupra zonelor producătoare de hormoni androgeni și mineralcorticozi, care să fie responsabilă de apariția hirsutismului și a aspectului tumefiat al feței, ceea ce presupune o anumită retenție de apă în spațiul interstițial.

Din acest punct de vedere nu pare lipsită de interes recomandarea respectării unui regim hiposodat în timpul tratamentelor de lungă durată cu fenilhidantoine.

Manifestările neuropsihice sînt foarte variate, atît ca intensitate, cît și ca formă, la unele persoane ele fiind de tip deprimant, iar la altele de tip excitant al sistemului nervos central. Reactivitatea particulară a fiecărui bolnav este în funcție, pe de o parte de tipul de sistem nervos, și, pe de alta, de doza de substanță folosită.

Persoanele care urmează tratamentul cu derivați fenilhidantoinici se plîng, mai ales în primele 10—14 zile de la instituirea acestuia, de o *stare de oboseală, somnolență, ameteli, cefalee, apatie*; în general, toate aceste tulburări scad în intensitate și chiar dispar prin reducerea dozelor zil-

nice. Ele pot fi prevenite prin creșterea progresivă a acestora, astfel încît să se ajungă la doza terapeutică abia după 2—3 săptămîni de tratament.

Alteori, bolnavii prezintă *tremurături ale extremităților și capului, ataxie, tulburări de vedere* (diplopie, dureri oculare, vedere încețoșată), *stare confuzională*. În rare cazuri, aceștia manifestă, din contră, *irascibilitate, insomnie, delir, halucinații*.

Mecanismul de producere a tulburărilor neuropsihice este, foarte probabil, condiționat de particularitățile metabolice ale derivaților fenilhidantoinici, și anume de existența în sistemul nervos central, în special în creier, a unor concentrații echivalente cu cele din sînge. În acest sens, se consideră că manifestările grave de tip psihotic se produc atunci cînd concentrația sanguină a substanței depășește valoarea de 3 mg/100 ml.

Repartizarea egală a fenilhidantoinelor în sistemul nervos central și în sînge permite interpretarea manifestărilor neuropsihice induse de această medicație ca expresie a acțiunii iritante-toxice pe care substanțele respective o exercită asupra diferitelor formațiuni nervoase centrale. Astfel, cefaleea, amețelile, somnolența sau, din contră, irascibilitatea sînt legate de acțiunea directă asupra scoarței cerebrale ; tremurăturile intenționale ale extremităților și disartria reprezintă afectarea cerebelului, iar tulburările de deglutiție și de respirație pot constitui forma de manifestare a interesării nucleului ambiguu.

Diplopia, încețoșarea vederii și durerile în globii oculari pot traduce existența alterării tracturilor sau a nervilor optici, asupra nervilor periferici derivații fenilhidantoinici avînd acțiune de scădere a excitabilității.

Dozele mari, care depășesc 0,5 g/zi, realizînd concentrații sanguine de 3 mg/100 ml, luate în scop de suicid, au indus tulburări neurologice, în special de tip cortical și cerebelos.

Creșterea progresivă a dozelor la începutul tratamentului și scăderea dozelor zilnice pentru 1—3 săptămîni constituie măsuri simple, dar eficace, pentru prevenirea, respectiv suprimarea manifestărilor neuropsihice care apar în cursul terapiei de lungă durată cu fenilhidantoine.

Puțin supărătoare pentru fenitoină și etotoină, tulburările neuropsihice sînt mai importante după administrarea mefenitoinei, care produce des somnolență, ceea ce incomodează desfășurarea activității profesionale.

Tulburările hematologice se întîlnesc frecvent în timpul tratamentelor îndelungate cu fenilhidantoine, însă, din fericire, formele grave sînt rare. Acest tip de medicație interesează atît seria roșie, cît și seria albă.

Scanned with OKEN Scanner

Anemia constituie, în majoritatea cazurilor, o descoperire de laborator, deoarece sînt rare situațiile în care scăderea numărului de hematii dobîndește și o expresie clinică. Gradul anemiei este diferit, însă numai în mod excepțional este atît de mare, încît să necesite o intervenție terapeutică specială. *De tip hipogenerativ* (prin acțiunea toxică directă a substanței asupra măduvei hematopoietice), *hemolitic* (prin acțiune directă asupra eritrocitelor, mecanism rar întîlnit, dar posibil) sau *megaloblastic* (interferarea cu acidul folic în sinteza acizilor nucleici), anemia postfenilhidantoinică dispare în 2—4 săptămîni de la întreruperea administrării substanței respective. Anemia megaloblastică răspunde prompt la tratamentul cu acid folic (10—15 mg/zi, timp de 7—10 zile).

Leucopenia este întîlnită destul de des în cursul tratamentelor îndelungate cu derivați fenilhidantoinici, dar numai rareori impune modificarea posologiei. Scăderi ale numărului de leucocite din sîngele periferic cu 500—1 000 de elemente nu au semnificație patologică ; dacă însă, pe măsura continuării tratamentului, scăderea leucocitelor se accentuează tot mai mult, atunci suprimarea acestuia este absolut necesară, deoarece poate anunța instalarea *agranulocitozei* — accident terapeutic grav, care răspunde greu la tratament.

Acțiunea toxică directă pe care derivații fenilhidantoinici o exercită asupra seriei granulocitare explică mecanismul prin care aceste substanțe produc leucopenie ; în plus, în cazul anemiei megaloblastice (indusă în special de fenitoină) leucopenia constituie expresia alterării sintezei acizilor nucleici.

Eozinofilia însoțește, în general, manifestările de tip alergic produse de acest tip de medicație, ca de exemplu erupțiile cutanate, ascensiunea termică, poliadenopatia etc.

Tulburările renale apar numai rareori, sînt de mică importanță și sînt descoperite cu ocazia examenelor de urină, ele neavînd traducere pe plan clinic. Se pot constata astfel după cîteva luni de tratament :

Albuminurie, produsă prin acțiunea iritantă a substanțelor fenilhidantoinice asupra celulelor glomerulare (care lasă să treacă prin filtrul glomerular albumine cu greutatea peste 60 000) și asupra celulelor tubulare (care nu mai pot retroresorbi astfel toată cantitatea de proteine filtrate glomerular). La 1—3 săptămîni după suprimarea tratamentului, albuminuria dispare, iar sumarul de urină se normalizează.

Porfirinuria poate fi întîlnită uneori la persoanele care urmează tratament antiepileptic cu derivați fenilhidantoinici, dar poate fi depistată

numai biochimic. Ca porfirie secundare tratamentului respectiv sau legată de anemia hemolitică indusă de acest tip de medicație, porfirinuria apărută în aceste circumstanțe se caracterizează prin evidențierea în urină a coproporfirinelor I și III.

Trebuie avută însă în vedere și capacitatea fenilhidantoinelor de a declanșa accese de porfirie acută intermitentă, care ridică probleme de diagnostic deosebit de grele.

Dintre celelalte acțiuni negative ale fenilhidantoinelor mai puțin importante sînt *creșterea libidoului*, *subfebrilitatea*, care durează toată perioada tratamentului și care nu au semnificație patologică (dar nici explicație convingătoare). S-au mai descris *poliadenopatii* restante, care pot evolua luînd o alură malignă, *fibroză pulmonară difuză*, *lupus eritematos diseminat*, care, fiind rare, nu au putut constitui obiectul unor studii sistematice, în vederea stabilirii mecanismului lor de producere. În ceea ce privește lupusul eritematos, poate fi luat în considerație același mecanism de inducere ca în cazul medicației hidrazinoftalazinice.

Locul principal pe care derivații fenilhidantoinici îl ocupă în cadrul arsenalului terapeutic antiepileptic, ca și acțiunea antiaritmică impun cunoașterea efectelor adverse, în vederea evitării sau reducerii intensității lor, în scopul valorificării la maximum a acțiunii lor terapeutice. Acest imperativ este cu atît mai actual, cu cît acest tratament trebuie prelungit practic toată viața, cu mici intermitențe, modalitate terapeutică ce contribuie la creșterea incidenței și importanței accidentelor medicamentoase induse de această medicație.

OXAZOLIDINDIONELE

(Trepal, parametadiona, epidonul, malidonul)

Datorită eficacității lor în crizele minore, derivații oxazolidindionici au intrat încă de acum 25 de ani în arsenalul terapeutic antiepileptic, acțiunea antiepileptică fiindu-le conferită de asemănarea lor structurală cu fenilhidantoinele. Într-adevăr, deosebirea minimă structurală (în heterociclu un atom de N este înlocuit cu O) imprimă acestor derivați anumite particularități atît în ce privește acțiunea antiepileptică (rezumată numai la crizele minore), cît și efectele nedorite, în parte diferite, de ale fenilhidantoinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre derivații oxazolidindionici, în terapeutică se folosesc :

— *trimetadiona* (Trepal, Tridone, Trimetin, Troxidone, Trimedal, Epidion), care, din punct de vedere chimic, este trimetil-oxazolidindionă ;

— *parametadiona* (Paradiona), a cărui structură chimică este dimetil, etil-oxazolidindiona ;

— *epidonul*, care are ca structură chimică difeniloxazolidindiona ;

— *malidonul* — alil, metil-oxazolidindiona.

În practica terapeutică curentă, de cea mai largă utilizare se bucură trimetadiona, celelalte două preparate fiind numai rareori folosite. Acțiunea antiepileptică (intensitatea, mecanismul și tipul de acțiune), ca și fectele adverse foarte asemănătoare constituie factori care permit utilizarea unei singure substanțe din această clasă, fapt care are ca urmare ușurarea conducerii corecte a tratamentului.

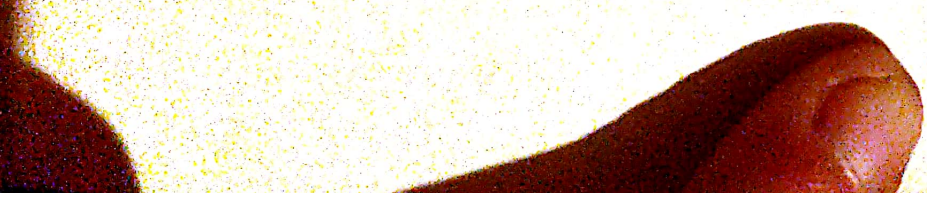
Rațiunea menținerii în arsenalul terapeutic antiepileptic a mai multor derivați de oxazolidindionă constă în aceea că nu dau intoleranță încrucișată, ceea ce permite înlocuirea unui preparat cu altul, în cazul în care acest tip de medicație este necesar, dar nu poate fi tolerat de bolnav.

Dintre cele mai importante accidente terapeutice pe care le pot induce acești derivați în tratamentul epilepsiei menționăm : tulburările digestive, tulburările de vedere, manifetările neuropsihice, tulburările morfofuncționale renale, manifestările cutanate și modificările hematologice.

Tulburările digestive sînt, în general, rar întîlnite, de intensitate mică și diminuează sau chiar dispar pe măsura continuării tratamentului. În primele zile, pînă la o săptămînă, de la instituirea medicației oxazolidindionice, bolnavii pot avea *grețuri, jenă, dureri sau senzație de arsuri epigastrice și chiar vărsături*. Fiind rare și de mică importanță, manifestările digestive pot trece neobservate sau necorelate cu tratamentul respectiv.

Ca mecanism de producere, acestea recunosc iritația pe care o exercită structura oxazolidindionică asupra segmentelor proximale ale tubului digestiv (stomac, duoden). De altfel, și fenilhidantoinele — substanțe înudite din punct de vedere chimic cu oxazolidindionele — au acțiune iritantă gastrointestinală, însă în acest caz ea se datorește alcalinității puternice a acestor substanțe.

Ca măsură de precauție, este recomandabil ca preparatele oxazolidindionice să se administreze după-masă, incidența manifestărilor di-



gestive de tip iritativ fiind mult mai mare în situațiile în care substanța respectivă se ia înainte de masă.

De asemenea este util ca, din acest punct de vedere, tratamentul să se înceapă cu doze mici, care să fie crescute progresiv, astfel încît abia după 2—3 săptămîni să se ajungă la doza terapeutică.

Tulburările de vedere sînt caracteristice acestui tip de medicație, ele nemaifiind întîlnite la nici o altă substanță cu acțiune antiepileptică. Ele sînt polimorfe, sub raportul manifestărilor, supărătoare pentru bolnav (căruia îi produc chiar îngrijorare), dar în general lipsite de gravitate. După 10—14 zile de la instituirea medicației oxazolidindionice, bolnavii pot avea o senzație neplăcută, particulară, fără să fie dureroasă însă, atunci cînd privesc în lumină puternică sau cînd privesc obiecte strălucitoare. Aceste obiecte apar albe sau ca și cînd ar fi acoperite cu zăpadă, iar uneori percepția culorii și a formei poate fi alterată. *Scotoamele* (senzația de muște zburătoare) și *hemeralopia* (tulburarea vederii în lumina intensă) impun reducerea posologiei sau chiar renunțarea, pentru un timp, la acest tip de medicație.

Examenul oftalmologic efectuat în toate aceste cazuri nu a putut pune în evidență nici o modificare retiniană, a cîmpului vizual sau a nervilor optici.

Mecanismul de producere a tulburărilor de vedere este foarte probabil legat de particularitățile metabolice ale substanțelor oxazolidindionice. Ele trec în sistemul nervos central în concentrație echivalentă cu jumătate din cea plasmatică ; cum în creier se realizează astfel de concentrații destul de mari, este posibil ca acțiunea directă pe care substanțele respective o exercită asupra retinei (care reprezintă o expansiune a creierului) să ducă la aceste modificări funcționale. Reducerea sau suprimarea tratamentului — prin scăderea concentrației retiniene a oxazolidindionelor sau prin eliminarea lor — conduc la revenirea spre normal a funcției vizuale.

Protejarea analizorului vizual prin lentile colorate constituie o măsură de prevedere capabilă să ducă la dispariția tuturor tulburărilor de vedere, care constituie un impediment în desfășurarea activității zilnice.

Dat fiind faptul că tratamentul antiepileptic cu derivați oxazolidindionici este de lungă durată, este recomandabil ca la instituirea acestei medicații și apoi periodic — la cîteva luni — să se efectueze examenul oftalmologic, în vederea depistării unor eventuale modificări retiniene ; în această eventualitate, întreruperea tratamentului și renunțarea la acest

Scanned with OKEN Scanner

tip de medicație sînt obligatorii. Sînt autori care consideră că chiar numai apariția scotoamelor, fără modificări retiniene, impune abandonarea medicației oxazolidindionice.

Intensitatea și incidența cea mai mare a tulburărilor de vedere se constată în cursul administrării trimetadionei, după parametadionă fiind mult mai neînsemnate, iar după malidon chiar absente.

Manifestările neuropsihice pot apărea frecvent în cursul tratamentului epilepsiei cu derivați de oxazolidindionă, însă numai rareori ele sînt atît de accentuate, încît să impună modificarea posologiei. De cele mai multe ori, bolnavii care primesc această medicație se plîng de *stare de somnolență*, care incomodează desfășurarea activității profesionale. Dacă este supărătoare, somnolența trebuie combătută, făcîndu-se apel, în acest caz, la substanțe excitante ale sistemului nervos central. Se folosesc în acest caz cafeina 100—200 mg, dimineața (sau o ceașcă de cafea naturală), amfetamina (Benzedrina), în două prize de 1,5—3 mg/zi, dimineața și la prînz, metamfetamina (Pervitin), în doză de 2—4 mg/zi, sau fenmetrazina (Anapetol, Preludin), din care se administrează 25—50 mg/zi.

În condițiile efectuării tratamentului în spital, somnolența nu trebuie anihilată, deoarece acțiunea sedativă constituie unul dintre avantajele acestei medicații.

Ameţelile, iritabilitatea, tremurăturile, obnubilarea, confuziile — manifestări neuropsihice rar întîlnite în timpul tratamentului cu derivați oxazolidindionici — constituie expresia acțiunii iritante-toxice directe pe care aceste substanțe o exercită asupra diferitelor structuri central-nervoase : cortexul, cerebelul și, poate, substanța reticulată.

După întreruperea tratamentului, toate aceste tulburări dispar în 10—14 zile, corespunzător duratei lente de eliminare a acestor substanțe (se consideră că zilnic se elimină între 2 și 4% din cantitatea existentă în sînge).

Tulburările renale constituie unul dintre cele mai grave efecte secundare ale derivaților de oxazolidindionă, în special ale trimetadionei. Pe lîngă apariția în urină a hematiilor și cilindrilor granuloși, care dispar după suprimarea tratamentului cu trimetadionă, acest tip de medicație oate induce un sindrom nefrotic — accident terapeutic de gravitate mare.

Metabolizarea hepatică completă a oxazolidindionelor utilizate în tratamentul antiepileptic prin demetilare sugerează că nu substanța ca atare este responsabilă de modificarea permeabilității glomerulare, ci un

metabolit al acesteia. Fără a se fi putut elucida problema, totuși se cunosc pînă în prezent doi produși de degradare a oxazolidindionelor, și anume dimetil-oxazolidindiona și un derivat al acidului α -hidroxiizobutiric. Este posibil ca aceștia (sau și alții) să exercite o acțiune toxică asupra membranei glomerulare, cu consecința sa funcțională — creșterea permeabilității glomerulare.

Alterările membranei bazale a glomerulului constituie *primum movens* al modificărilor patologice renale induse de substanțele oxazolidindionice ; ca urmare, este tulburată funcția de permeabilitate glomerulară, permițîndu-se astfel proteinelor cu greutate moleculară mai mare de 70 000 să treacă prin filtrul glomerular, fără posibilitate de resorbție. O perioadă variabilă de timp, cît timp proteinemia este moderată, aceste modificări morfofuncționale glomerulare nu declanșează apariția tabloului clinico-biologic al sindromului nefrotic ; o dată depășită însă capacitatea organismului de compensare a pierderilor, întreg tabloul clinic se instalează.

În accepția modernă, sindromul nefrotic definește complexul patologic caracterizat :

— *clinic,* prin edeme albe, moi, pufoase, predominant, dar nu exclusiv, în părțile declive ;

— *biologic,* prin modificări urinare : albuminurie (2—55 g‰), lipurie, cilindrurie, cristale birefringente ; modificări sanguine : hipoproteinemie (5—3 g%), hiperlipemie, hipercolesterolemie ;

— *histopatologic,* prin leziuni degenerative ale membranei bazale glomerulare.

În condițiile tratamentului epilepsiei — boală cronică, ce necesită un tratament îndelungat —, administrarea medicației oxazolidindionice poate induce sindromul nefrotic, cu întregul complex de modificări clinico-biologice, sau manifestările clinice pot fi fruste, existența sindromului nefrotic traducîndu-se numai prin modificări biumorale și urinare.

În vederea sesizării cît mai precoce a modificărilor renale este recomandabil ca, periodic, la interval de două săptămîni, să se efectueze examenul sumar al urinii bolnavilor care urmează tratamentul cu oxazolidindione.

O dată instalat, sindromul nefrotic indus prin această medicație se va trata conform schemei moderne care acordă importanță atît regimului alimentar, cît și medicației.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul alimentar va fi astfel întocmit, încît să corecteze unele dintre modificările fiziopatologice ale sindromului nefrotic :

— hiperproteic — în medie 1 g proteine/kilocorp/zi, la care se vor adăuga pierderile zilnice de proteine prin urină ; în funcție de particularitățile individuale, cantitatea zilnică de proteine se va modifica într-un sens sau altul : la copii se va crește cu 0,25—0,50 g/kilocorp, iar la cei la care sindromul nefrotic evoluează cu insuficiență renală se va reduce la 0,5—0,6 g/kilocorp, la adult, și la 1 g/kilocorp, la copil ;

— hipercaloric, în vederea reducerii autofagiei proteice ; se permit astfel la adult 2 500—3 000 cal./zi ;

— hiposodat ; această restricție este necesară, deoarece în sindromul nefrotic există retenție de sodiu produsă prin creșterea secreției de hormon antidiuretic și de aldosteron, precum și de creșterea permeabilității glomerulare, cu transvazare masivă de sodiu, care, atît timp cît funcția tubulară se menține normală, este retroresorbit în cantități foarte mari ; de aceea, clorura de sodiu din alimentație trebuie redusă în medie la 2 g/zi ; din aceleași motive sînt contraindicate toate medicamentele care conțin sodiu ;

— normovitaminic ;

— cantitatea de lichide permisă zilnic va fi egală cu cantitatea de urină eliminată în 24 de ore, la care se adaugă încă 600—700 ml.

Tratamentul medicamentos al sindromului nefrotic indus de medicația oxazolidindionică este același cu al oricărui sindrom nefrotic, constînd în corticoterapie (indirectă, efectuată cu ACTH, sau directă, efectuată cu Δ -cortizon sau dexametazon = Superprednol), diuretice (tiazidice, spironolactone) și anabolizante.

Suprimarea definitivă a tratamentului cu oxazolidindione este obligatorie în toate cazurile în care apar modificări, chiar minime, care sugerează instalarea sindromului nefrotic.

Manifestările cutanate sînt rare și puțin importante, avînd tendința la retrocedarea spontană, chiar în condițiile continuării tratamentului antiepileptic. La un interval variabil de la 2 pînă la 10 zile de la începerea administrării substanțelor oxazolidindionice, pot apărea *erupții cutanate eritematoase, papuloase, uneori urticariene*, generalizate, care, fiind însoțite de ascensiune termică, pot preta la confuzii de diagnostic cu febrele eruptive, mai ales la copii.

Dacă în cîteva zile de la apariție erupția nu are tendința la retrocedare, atunci este recomandabil să se întrerupă tratamentul pentru cîteva

Scanned with OKEN Scanner

zile, după care se poate relua cu doze progresiv-crescînde însă. Faptul că oxazolidindionele nu dau manifestări de intoleranță încrucișată permite ca să se continue tratamentul antiepileptic cu altă substanță din această clasă, atunci cînd acest tip de medicație este absolut necesar.

În mod excepțional au fost semnalate manifestări cutanate grave, de tipul *dermatitei exfoliative* și al *eritemului polimorf grav*, care impun renunțarea definitivă la oricare substanță din această clasă.

Mecanismul de producere a tulburărilor cutanate induse de medicația oxazolidindionică este alergic, constituind o formă de manifestare a sensibilizării organismului la structura chimică respectivă.

Modificările hematologice au fost constatate rareori în timpul administrării de lungă durată a acestei medicații, și acestea, mai ales, au constituit descoperiri făcute cu ocazia efectuării examenului sanguin periferic. Numai excepțional pot apărea manifestări hemoragice care să atragă, de la început, atenția asupra existenței unei trombocitopenii.

Anemia poate fi moderată sau, din contră, poate avea o alură gravă, îmbrăcînd un aspect hipo- sau aregenerativ. Este vorba, în acest caz, de acțiunea directă a nucleului oxazolidindionic asupra măduvei eritroformatoare. Cazurile grave impun suprimarea definitivă a acestui tip de medicație, deoarece altfel se pot complica, ajungînd la *pancitopenie*. Formele ușoare, cu scăderi moderate ale numărului de hematii sau ale hematocritului, impun numai o urmărire atentă, la 10—14 zile, pentru a sesiza din timp tendința la agravare.

Leucopenia este moderată, deseori putînd trece nesesizată sau necorelată cu medicația oxazolidindionică. La 2—3 săptămîni de la întreruperea tratamentului, numărul elementelor albe din sîngele periferic revine la normal.

Paralel cu anemia sau izolat, leucopenia se poate accentua, ajungînd pînă la *agranulocitoză* — situație care obligă la oprirea imediată a administrării substanței respective și instituirea tratamentului corectiv (perfuzii de sînge total sau concentrat leucocitar, medicație glucocorticoidă, antibiotice).

Trombocitopenia este și mai rar sesizată decît modificările hematologice precedente, ca urmare, foarte probabil a faptului că nu întotdeauna la examenul sîngelui periferic se cercetează și numărul trombocitelor. Scăderea acestor elemente în periferie concordă, în general, cu scăderea umărului de megacariocite din măduva hematogenă, fapt care sugerează un mecanism toxic medular, pe care medicația oxazolidindionică îl exer-

Scanned with OKEN Scanner

cită în administrările de lungă durată (modalitate terapeutică adoptată în tratamentul epilepsiei).

Modificările funcționale hepatice nu se întîlnesc practic în tratamentele îndelungate cu acești derivați. Faptul că ficatul constituie sediul principal (dacă nu chiar singurul) al metabolizării oxazolidindionelor a determinat pe unii autori să considere că aceste substanțe ar putea avea o acțiune toxică hepatică. Cercetările efectuate experimental la animale și la om au demonstrat lipsa toxicității hepatice la normal și chiar în condițiile existenței unei suferințe hepatice preexistente.

Totuși, nu este lipsită de valoare practică imediată cercetarea periodică (lunar sau la două luni) a capacității funcționale hepatice, la bolnavii care primesc mult timp preparate din clasa oxazolidindionelor.

În vederea valorificării acțiunii antiepileptice a derivaților oxazolidindionei, este recomandabil ca tratamentul să se înceapă cu doze mici, care vor fi crescute ulterior progresiv, măsură care permite o mai bună toleranță a acestor substanțe. De asemenea, fiind vorba de un tratament de lungă durată, care necesită cantități mari de substanță, este bine să se atragă atenția bolnavului asupra modalității de păstrare. Dat fiind că la lumină, umezeală și căldură substanța respectivă, venind în contact cu aerul și cu vaporii de apă, suferă modificări chimice care-i cresc toxicitatea, păstrarea medicamentului se va face în flacoane de culoare închisă, ferite de umezeală sau căldură. Același efect îl are utilizarea medicamentului cu data de valabilitate expirată (termenul de valabilitate fiind de 2 ani de la data fabricației).

SUCCINIMIDELE

(Fenosuximida, mesuximida, etosuximida)

Prin structura lor chimică — imide ciclice ale acidului succinic —, succinimidele (suximide) se aseamănă cu toate substanțele antiepileptice, mai apropiate fiind însă de oxazolidindione (de care diferă prin înlocuirea oxigenului din heterociclu cu carbon). Această asemănare structurală conferă suximidelor atît acțiune antiepileptică, cît și unele efecte adverse foarte apropiate de ale acestora.

Dintre cele mai utilizate suximide în tratamentul diferitelor forme de epilepsie menționăm trei, și anume :

— *fenosuximida* (Milontin), care, chimic, este metil, fenil-succinimidă ;

— *mesuximida* (Metsuximida, Celontin), care din punct de vedere chimic este dimetil, fenil-succinimidă ;

— *etosuximida* (Zarontin), cu formula chimică etil, metil-succinimidă.

Utile în crizele minore, suximidele sînt grevate în terapeutică de o serie de efecte adverse, care, cu toate că sînt asemănătoare cu ale celorlalte substanțe antiepileptice, au totuși unele particularități. Mai frecvente și mai supărătoare sînt tulburările digestive, manifestările psihice, cutanate, hepatice, modificările renale și hematologice.

Manifestările digestive cu incidența cea mai mare sînt *scăderea apetitului*, care poate evolua pînă la *anorexie*, *grețurile*, *vărsăturile*, *durerile abdominale*, localizate în special în epigastru.

Începerea tratamentului cu doze mici, de ordinul a 0,5—0,75 g/zi, care vor fi crescute ulterior în mod progresiv, pînă la obținerea rezultatului terapeutic urmărit, permite reducerea importantă a intensității și chiar a incidenței accidentelor digestive.

Mecanismul de producere a acestor tulburări constă în acțiunea iritantă pe care structura succinimidică o exercită asupra mucoasei gastroduodenale.

Faptul că aceste substanțe se absorb practic în totalitate în segmentul gastroduodenojejunal explică lipsa iritației asupra extremității ileale a intestinului subțire și asupra colonului.

Administrarea fiecărei doze după-masă, creșterea progresivă a dozei zilnice, astfel încît în 10—14 zile să se ajungă la posologia necesară, constituie măsuri simple, comode și utile în vederea reducerii intensității și chiar pentru evitarea manifestărilor clinice de tip iritativ digestiv, induse de medicația succinimidică în tratamentul epilepsiei.

Tulburările psihice — deși relativ frecvent întîlnite în administrările de lungă durată a derivaților succinimidici — numai în rare cazuri sînt atît de supărătoare, încît să necesite întreruperea tratamentului sau modificarea posologiei.

Amețelile, *somnolența*, *cefaleea* sînt manifestările psihice curent întîlnite în timpul tratamentului antiepileptic cu suximide. Dacă sînt foarte supărătoare, atunci se pot folosi, în scop corectiv, substanțe analgetice

(acid acetilsalicilic, aminofenazonă, fenilbutazonă) sau excitante ale sistemului nervos central (cafeină, ca atare sau sub formă de cafea luată la începerea activității zilnice).

Uneori, după 1—2 luni de la instituirea tratamentului cu acest tip de medicație, bolnavii au o *stare asemănătoare cu visul*. Interpretată de unii autori ca efect secundar nedorit al suximidelor, această stare este considerată de alții drept o manifestare clinică în cadrul epilepsiei — *dreamy states* — care a apărut cu această ocazie.

Prin analogie cu celelalte tipuri de substanțe cu acțiune antiepileptică, se poate considera, și în acest caz, că suximidele produc aceste manifestări psihice prin acțiunea pe care o exercită cantitățile de substanță existente în diferite segmente ale sistemului nervos central, în special cele de la nivelul cortexului.

Dacă în urma unei anamneze atente se consideră că starea de vis constituie expresia unui accident terapeutic imputabil acestei medicații, atunci suprimarea tratamentului este obligatorie ; reluarea este posibilă după 2—3 săptămîni de pauză. Urmărirea în special a evoluției manifestărilor psihice este necesară, în vederea aprecierii oportunității continuării tratamentului.

Manifestările cutanate pot apărea, uneori, în timpul administrării de substanțe suximidice, însă, dat fiind benignitatea lor, ele pot trece nesesizate sau necorelate cu această medicație.

După cîteva zile de la începerea tratamentului, la unii bolnavi pot apărea *erupții cutanate eritematoase, papuloase, urticariene*, generalizate sau localizate, care pălesc și dispar în cîteva zile. La copii ar putea preta la confuzii diagnostice, dat fiind asemănarea acestor erupții cu cele din bolile infectocontagioase ale copilăriei (rujeola, scarlatina).

În mod excepțional, erupția cutanată poate îmbrăca aspectul grav al *dermatitei exfoliative*, forma de manifestare gravă a sensibilizării la acest tip de medicație.

Dacă erupțiile eritematopapuloase nu reclamă modificarea posologiei, ele în majoritatea cazurilor cedînd spontan, chiar în condițiile continuării tratamentului, în schimb, dermatita exfoliativă impune renunțarea definitivă la acest tip de medicație.

Asocierea febrei și, uneori, a poliadenopatiilor la erupțiile cutanate pledează în favoarea unui mecanism alergic în producerea tulburărilor cutanate induse de suximide. De altfel, același mecanism îl sugerează și

Scanned with OKEN Scanner

diminuarea intensității și chiar dispariția erupției eritematopapuloase în urma administrării de substanțe antihistaminice.

Modificările funcționale renale apar rareori și numai în foarte puține cazuri au expresie clinică. În majoritatea cazurilor este vorba de *albuminurie și hematurie*, care constituie în general constatări făcut cu ocazia efectuării examenului sumar de urină. Mai frecvent întîlnite la copii, aceste modificări se atenuează sau chiar dispar după cîteva săptămîni, neinfluențînd astfel posologia substanței respective.

Există situații în care apariția hematiilor în urină și a proteinelor este tardivă, după cîteva luni de tratament ; în aceste cazuri acțiunea iritantă pe care o exercită suximidele asupra membranei glomerulare și asupra celulelor tubulare se traduce prin creșterea permeabilității glomerulare. Consecința acestei acțiuni este trecerea unui număr mai mare de hematii prin filtrul glomerular și a unor proteine cu greutate mai mare decît a celor care traversează în mod normal această barieră ; în acest fel pot trece în tubii renali albumine cu greutate moleculară mai mare de 60 000 (între 60 000 și 100 000).

În condițiile alterării funcționale a celulelor tubulare, sub influența tratamentului suximidic, atît hematiile, cît și albuminele nu mai pot fi retroresorbite tubular, ele apărînd în urina definitivă în cantități care depășesc pe cele normale.

Reducerea posologiei sau suprimarea tratamentului pentru cîteva săptămîni sînt măsuri relativ simple, suficiente pentru a conduce la normalizarea sedimentului urinar.

În rare cazuri, albuminuria este importantă, însoțindu-se și de apariția edemelor. Fără a se ajunge la intensitatea modificărilor renale induse de derivații oxazolidindionici, care pot determina un sindrom nefrotic, albuminuria și edemele din cursul tratamentului cu suximide se reduc la scurt timp de la întreruperea administrării substanței respective.

Modificările hepatice apar rareori, acestea fiind în cele mai multe din cazuri constatări făcute cu ocazia examenelor curente de laborator. Astfel, se pot produce pozitivarea testelor de disproteinemie, creșterea activității transaminazice a serului, creșterea bilirubinemiei ; acestea sînt tranzitorii și nu impun, în mod obligatoriu, renunțarea la acest tip de medicație. La persoanele cu suferințe hepatice în antecedente, este bine să se țină seama de posibila hepatotoxicitate a derivaților suximidici și să se asocieze substanțe hepatoprotectoare (extracte hepatice, vitamină B_{12}, acid folic, vitamină B_6).

Aceste modificări funcționale hepatice, sînt, foarte probabil, consecința acțiunii directe a derivaților suximidici asupra celulei hepatice. Fără să se cunoască precis mecanismele biochimice pe care le suferă aceste substanțe în organism, cert este că ficatul joacă rolul principal în metabolismul lor. De altfel, cercetările experimentale efectuate pe animal au demonstrat că leziunile hepatice prelungesc acțiunea anticonvulsivantă a derivaților suximidici, ceea ce pledează în favoarea unei intervenții active a celulei hepatice în metabolizarea lor.

Modificările hematologice sînt rare și reprezintă mai ales constatări făcute la examenul sîngelui periferic, cu care ocazie se evidențiază scăderea numărului de celule ale seriei roșii, celelalte serii fiind practic neinfluențate.

Scăderea numărului de hematii cu 200 000—500 000 de elemente/mm³ nu are nici o semnificație gravă, tratamentul putînd fi continuat, fără nici un risc, cu aceeași posologie. La scurt timp după întreruperea administrării substanței respective, numărul eritrocitelor revine la normal. Mai mult temută, decît întîlnită în practică, este *anemia aplastică*, produsă prin acțiunea toxică directă a suximidelor asupra celulelor medulare ale seriei roșii. Apariția unui astfel de accident terapeutic impune renunțarea definitivă la acest tip de medicație și administrarea unui tratament de stimulare a eritrogenezei.

★

Cu toate că au valoare antiepileptică limitată — fiind utili în tratamentul micului rău *(petit mal)* —, derivații de succinimidă ocupă un loc bine definit în arsenalul terapeutic antiepileptic, accidentele terapeutice pe care le pot produce fiind cu mult inferioare celor induse de toate celelalte tipuri de substanțe antiepileptice.

SUBSTANȚE ANTIEPILEPTICE CU STRUCTURĂ LINIARĂ

(Fenacemid)

Plecîndu-se de la constatarea că în organism aproape toate preparatele folosite în tratamentul epilepsiei (barbiturice, fenilhidantoine, oxazolidindione) — substanțe cu structură ciclică — sînt desfăcute în organism în substanțe aciclice, liniare, s-a căutat să se obțină pe cale chimică astfel de derivați care să fie utilizați, ca atare, în tratamentul epilepsiei. Dacă pînă în prezent nu s-a putut dovedi că forma activă, res-

ponsabilă de acțiunea anticomițială, este cea alifatică, în schimb s-au obținut unele substanțe cu lanț deschis, înzestrate cu proprietăți antiepileptice marcate.

Dintre acestea, cei mai activi s-au dovedit derivații fenilhidantoinelor, unul dintre ei — fenacemida — fiind poate cel mai puternic antiepileptic, însă, din păcate, și cel mai toxic.

Fenacemida (Fenacetiluree, Fenurona, Epiclasa), considerată drept cea mai activă substanță anticonvulsivantă cunoscută pînă în prezent, este, din punct de vedere chimic, fenilacetiluree ; poate fi considerată drept derivatul liniar al fenilhidantoinei.

Datorită incidenței mari și gravității efectelor secundare nedorite pe care le produce fenacemida, ea este rezervată tratamentului formelor de epilepsie rezistente la alte tipuri de medicație. Pe linia eforturilor în vederea obținerii unor derivați de fenilacetiluree cu toxicitate redusă, păstrîndu-se însă acțiunea antiepileptică, merită menționată realizarea, prin sinteză, a etil-fenilacetilureei, substanță cu toxicitate scăzută, care nu a intrat încă în arsenalul terapeutic anticomițial.

Cele mai importante accidente terapeutice pe care le poate produce fenacemida, și care-i limitează utilizarea, sînt manifestările digestive, tulburările psihice, modificările renale, hepatice și manifestările cutanate.

Manifestările digestive sînt de intensitate mică și cedează spontan sau prin reducerea temporară a dozei zilnice. Astfel, în primele zile de tratament, unii bolnavi se plîng de *senzație de arsuri epigastrice, dureri abdominale* (cu maximum de intensitate în etajul superior), *grețuri, vărsături, scăderea apetitului.*

Creșterea progresivă a dozelor zilnice — începînd cu 0,25—0,50 g și săptămînal cu 0,5 g, astfel încît abia după cîteva săptămîni să se ajungă la doza eficientă (1,5—3 g/zi) —, ca și administrarea medicamentului după-masă constituie măsuri practice menite să reducă frecvența și intensitatea tulburărilor digestive.

Ca și fenilhidantoinele, fenacemida exercită o acțiune iritativă moderată asupra mucoasei gastroduodenale, ceea ce determină manifestările digestive caracteristice. Dacă măsurile de prevenire recomandate nu sînt suficiente, atunci este bine ca fiecare priză de medicament să fie luată împreună cu 100—150 ml lapte dulce, care reduce în mare măsură iritația digestivă produsă de fenacemidă ; în plus, acest mod de administrare readuce la normal apetitul.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările psihice constituie cele mai importante și cele mai de temut dintre accidentele terapeutice pe care le produce fenacemida.

Pe lîngă manifestările datorite acțiunii stimulante centrale — insomnie, iritabilitate, agitație psihomotorie —, care pot fi contracarate relativ ușor, bolnavii care urmează acest tratament pot prezenta, uneori, manifestări grave atît din punct de vedere individual, cît și social. Astfel, *bolnavii respectivi devin apatici, pierd interesul pentru mediul înconjurător, se retrag de lumea înconjurătoare și nu rareori tentează sinuciderea.* Alteori, manifestările psihotice sînt de tip acut, fiind caracterizate prin *delir de persecuție*, în general *cu tendință de sistematizare*, diferite *halucinații auditive*, care întrețin și agravează în acest fel delirul.

Merită semnalat faptul că tulburările psihice, în special *modificările de personalitate*, apar cu gravitate mai mare la persoanele la care, în activitatea nervoasă superioară, predomină inhibiția, exagerînd astfel unele trăsături de caracter preexistente.

Mecanismul de producere a manifestărilor psihice induse de fenacemidă este de un tip particular, nefiind întîlnit la nici una dintre substanțele folosite în tratamentul epilepsiei.

Dacă fenacemida influențează accesele psihomotorii suprimînd componenta psihică a acceselor, în schimb poate accentua tulburările psihice interparoxistice. Acest fapt obligă la examinarea atentă a bolnavului comițial înainte de recomandarea acestui tip de medicație, în vederea depistării eventualelor tulburări psihice, care se pot accentua sub tratament ; cu atît mai mult, cu cît administrarea prelungită a fenacemidei, atunci cînd este indicată, constituie singura modalitate terapeutică a epilepsiei. De altfel, tratamentul îndelungat, pe toată durata vieții, reprezintă singura modalitate terapeutică a epilepsiei nu numai în cazul fenacemidei, ci pentru oricare substanță folosită în acest scop.

Ca măsură de prevedere, este indicat ca, la bolnavii comițiali la care se decelează tulburări psihice în antecedente, instituirea tratamentului cu fenacemidă să se facă în spital, pentru a putea urmări evoluția manifestărilor psihice sub tratament. Depășirea fazei critice — primele 4—6 săptămîni de la începerea administrării substanței, în care incidența tulburărilor psihice este cea mai mare — permite continuarea tratamentului ambulatoriu, dar sub strictă supraveghere medicală de specialitate. Urmărirea săptămînală, apoi lunară a bolnavilor care primesc acest tip de medicație este necesară, în vederea sesizării precoce a oricărei modificări psihice induse de fenacemidă ; suprimarea tratamentului și renun-

Scanned with OKEN Scanner

țarea la acest tip de medicație sînt obligatorii în aceste cazuri. La copii, însă, se impune mult discernămînt atunci cînd se hotărăște renunțarea la fenacemidă, deoarece la vîrsta tinără cu acest tip de medicație se obțin importante ameliorări, chiar dispariția tulburărilor de comportament preexistente.

Modificările funcționale renale constituie aproape în toate cazurile observații de laborator, fiind decelate cu ocazia efectuării examenelor de urină. Astfel, după un timp variabil de la instituirea tratamentului cu fenacemidă (în general după cîteva luni), ***pot apărea, în urină, cilindri, albumină și glucoză.***

Prezente la toate tipurile de substanțe antiepileptice, manifestările renale sînt în general de mică intensitate, fără expresie clinică, exceptînd derivații oxazolidindionici, care pot produce sindrom nefrotic. În cazul fenacemidei, acțiunea iritantă pe care o exercită substanța asupra membranei glomerulare și asupra celulelor tubulare renale se caracterizează prin creșterea permeabilității glomerulare și scăderea capacității de reoresorbție a tubului renal. Prin filtrul glomerular trec, în aceste condiții, proteine cu greutate moleculară mai mare decît a celor care traversează în mod normal această barieră (pînă la 100 000), dar care nu mai au posibilitatea să fie retroresorbite la nivel tubular, apărînd astfel în urina definitivă.

Iritația tubulară se traduce prin apariția în urină, pe lîngă albumine, a cilindrilor hialini și granuloși (1 000—2 000/min.), ca și a glucozei (fără ca glicemia să fie crescută).

Prezența acetonei în urină, semnalată de unii autori, nu a putut fi corect interpretată din punctul de vedere al mecanismului de producere, din cauza rarității cazurilor. Totuși, nu este obligatorie stabilirea unei corelații între prezența acetonei și tratamentul cu fenacemidă, dat fiind lipsa celorlalte modificări bioumorale care acompaniază acetonuria.

Reducerea dozelor zilnice sau întreruperea administrării fenacemidei pentru un timp (în general scurt, de 7—10 zile, deoarece substanța se elimină repede din organism) conduce la dispariția tulburărilor renale și la normalizarea sedimentului urinar.

Cu toată benignitatea acestui tip de accident terapeutic indus de fenacemidă, este recomandabil să se administreze cu prudență la persoanele cu suferințe renale în antecedente; de asemenea, cercetarea sumarului de urină la interval de 2—3 săptămîni constituie o măsură

Scanned with OKEN Scanner

utilă, care permite sesizarea din timp a oricăror modificări funcționale renale.

Manifestările hepatice apar rareori, avînd fie numai expresie biochimică (alterarea probelor funcționale hepatice), fie și traducere pe plan clinic — *icterul*.

Dacă *pozitivarea testelor de disproteinemie, creșterea activității transaminazice a serului, creșterea cantității de bromsulfonftaleină reținută în singe* pot fi întîlnite mai des în timpul administrării fenacemidei, în schimb colorarea în galben a tegumentelor și mucoaselor, pe de o parte, și hipercromia urinii, pe de alta, sînt mai rare și atrag atenția asupra unui accident terapeutic serios.

Creșterea bilirubinemiei (în special pe seama celei directe), ca *și a urobilinogenului urinar* atestă existența unei acțiuni toxice hepatice a fenacemidei.

Experimental, pe animal, s-a demonstrat că lezarea ficatului prelungește, în mod sensibil, acțiunea anticonvulsionantă a substanței, ceea ce pledează în favoarea participării celulei hepatice la metabolizarea fenacemidei. Este posibil ca substanța să exercite o acțiune toxică hepatică directă, cu toate că metabolismul acestei substanțe nu este încă elucidat.

Cu toate că la cîteva săptămîni după întreruperea tratamentului cu fenacemidă colorația icterică a tegumentelor și a mucoaselor dispare, culoarea urinii se normalizează, iar testele funcționale hepatice revin la limite normale, totuși este recomandabil să se evite administrarea acestui tip de medicație la bolnavii cu suferințe hepatice. La începerea tratamentului este necesară efectuarea explorării funcționale hepatice, în vederea aprecierii riscului terapeutic, iar ulterior, la interval de 1—2 luni, pentru a sesiza modificările apărute ulterior.

Modificările hematologice sînt de asemenea constatări de laborator, fiind în general fără exprimare pe plan clinic.

Dacă *leucopenia* este constant întîlnită în cursul tratamentului de lungă durată cu fenacemidă (leucocitele din sîngele periferic variind între 6 000 și 4 000/mm^3), în schimb *trombocitopenia* și *anemia* sînt mai rar observate. Cu toate acestea, se poate întîmpla ca apariția unui sindrom purpuric să fie prima manifestare care să atragă atenția asupra trombocitopeniei, iar simptomele generale de anemie (astenie, paloare, palpitații etc.) să sugereze existența unei anemii, înainte de efectuarea examenului hematologic.

Cercetarea măduvei hematogene pune în evidență modificări importante ale procesului de generare a elementelor tuturor celor trei serii sanguine. Astfel, scăderea elementelor celulare poate fi paralelă sau, din contră, interesarea să fie inegală, predominînd siderarea unei anumite serii. Mai frecvent întîlnite, leucopenia, care în cazuri grave poate evolua pînă la *agranulocitoză*, și *anemia, care îmbracă aspectul argenerativ*, sînt accidente hematologice grave, care, pe lîngă suprimarea administrării enacemidei, necesită și tratament substitutiv (sînge total, masă eritrocitară, concentrat leucocitar etc.).

Mecanismul de producere a modificărilor hematologice induse de fenacemidă este de tip toxic : acțiunea mielotoxică pe care o exercită substanța asupra elementelor medulare ale celor trei serii celulare (leucocite, trombocite, eritrocite).

În vederea sesizării din timp a interesării medulare în cursul tratamentului cu fenacemidă, este indicat să se urmărească periodic (la 2—3 săptămîni) tabloul sanguin periferic. În situația în care leucopenia se accentuează, trombocitele scad sub 150 000—100 000/mm^3, iar hematiile sub 3 000 000/mm^3, atunci devine necesară întreruperea tratamentului. În cîteva săptămîni tabloul hematologic se normalizează, putîndu-se relua ulterior medicația fenacemidică, în doze progresive.

Manifestările cutanate sînt rare și de regulă benigne, dispărînd spontan, chiar dacă tratamentul se continuă. Apariția în primele 2—3 săptămîni de tratament a unei *erupții eritematoase, papuloase sau urticariene*, localizată sau generalizată, poate fi trecută cu vederea sau, din contră, poate constitui chiar o sursă de eroare, fiind interpretată ca expresia cutanată a unei boli infectocontagioase a copilului (scarlatină, rujeolă). Lipsa unei anumite localizări de predilecție, a unui ciclu evolutiv, ca și lipsa celorlalte manifestări clinice pot să îndrepte gîndirea clinică spre un accident terapeutic produs de fenacemidă.

Au fost semnalate, în mod excepțional, în literatură cazuri de *dermatită exfoliativă*, manifestare cutanată gravă, care traduce un înalt grad de sensibilizare a organismului, de cele mai multe ori mortală, în ciuda intervenției terapeutice rapide.

Mecanismul de producere a tulburărilor cutanate este de tip alergic, ipoteză în favoarea căreia pledează și ascensiunea termică ce însoțește erupția cutanată și care evoluează paralel cu ea.

Întrucît are tendința spontană de regresiune, erupția cutanată nu necesită măsuri deosebite sau modificarea posologiei ; cînd durata se

prelungește sau intensitatea este mare, atunci se poate face apel la medicația antihistaminică de sinteză, care este utilă în multe cazuri. Dermatita exfoliativă obligă la întreruperea imediată a administrării substanței și instituirea de urgență a tratamentului dermatologic susținut ; după recuperare, bolnavului i se va atrage atenția asupra faptului că este contraindicată folosirea fenacemidei pentru toată viața, accidentele ulterioare fiind de gravitate extremă.

★

Pentru valorificarea acțiunii antiepileptice a fenacemidei (deosebit de activă în crizele majore, singure sau asociate cu crize psihomotorii) și pentru reducerea efectelor secundare nedorite, în practică aceasta se asociază cu alte substanțe antiepileptice.

Asocierea curent folosită este aceea cu fenilhidantoine și cu barbiturice, prin care se realizează, pe de o parte, lărgirea apreciabilă a sferei indicațiilor terapeutice, la toate formele de epilepsie și, pe de altă parte, neutralizarea acțiunii excitante centrale pe care o exercită fenacemida și scăderea incidenței tulburărilor psihice induse de aceasta.

DIAZEPAMUL

(Valium)

Introdus în terapeutică pentru acțiunea sa tranchilizantă, diazepamul s-a dovedit ulterior înzestrat cu multiple proprietăți farmacodinamice, fapt pentru care sfera indicațiilor sale terapeutice s-a lărgit foarte mult în ultimul timp. Demonstrarea acțiunii relaxante asupra fibrei musculare netede a făcut ca diazepamul să constituie un medicament nelipsit în obstetrică (făcînd parte din substanțele folosite la sala de naștere), iar acțiunea sa anticonvulsivantă l-a impus printre cele mai active substanțe din arsenalul terapeutic antiepileptic.

Dat fiind particularitățile administrării diazepamului în tratamentul epilepsiei (administrare cronică, doze mari în comparație cu cele tranchilizante, asocierea cu alte substanțe), în utilizarea sa în terapeutica anticomițială pot apărea unele efecte adverse, diferite calitativ sau cantitativ de cele întîlnite în cursul administrării diazepamului pentru alte indicații.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre cele mai importante accidente terapeutice pe care le poate induce diazepamul în tratamentul epilepsiei menționăm tulburările digestive, cardiovasculare, modificările hematologice, manifestările neuropsihice și cutanate.

Manifestările digestive sînt, în general, puțin importante și numai rareori impun modificarea dozei sau a schemei terapeutice.

Creșterea apetitului se evidențiază, mai ales, după o perioadă de 4—5 săptămîni de la începerea tratamentului, cu care ocazie, se constată creșteri în greutate de 1—2 kg. Aceasta este evidentă în special în formele de epilepsie cu manifestări psihice, sau la care tulburările psihice sînt pe prim-plan.

Mecanismul de acțiune a stimulării apetitului în urma administrării de diazepam este dublu : efectul neurosedativ-tranchilizant, pe de o parte, și acțiunea asupra sistemului limbic, ca și a acelor formațiuni nervoase centrale (corticale) responsabile de reglarea și integrarea proceselor de percepție senzorială și emoțională, pe de altă parte.

Scăderea stării de tensiune psihică din fazele intercritice, ca și din cursul crizelor cu manifestări critice constituie atît elemente subiective, cît și obiective, care contribuie la creșterea apetitului la acești bolnavi.

Greșturile, vărsăturile, durerile epigastrice sînt întîlnite, mai ales, la persoanele cu suferințe cronice ale segmentelor superioare ale tubului digestiv, de tip gastrită, duodenită, boală ulceroasă. Pentru evitarea acestor tulburări digestive, este recomandabil ca diazepamul să se administreze după-masă. În cazurile în care această măsură nu este suficientă, se poate reduce doza zilnică sau chiar suprima pentru un timp această substanță, înlocuindu-se cu alta care are o toleranță digestivă bună ; la reluare, în general, nu mai apar astfel de tulburări.

Mecanismul de producere a greșturilor, vărsăturilor și a durerilor epigastrice din cursul tratamentelor de lungă durată cu diazepam este de tip iritativ ; de altfel, toate substanțele tranchilizante au această acțiune iritantă asupra mucoasei gastrointestinale. Incidența mică și intensitatea redusă a manifestărilor digestive constituie, în cazul diazepamului, rezultanta efectului iritativ gastroduodenal, pe de o parte, și a acțiunii parasimpaticolitice, pe de alta.

Diareea poate apărea în unele cazuri, dar după mai mult timp de la începerea tratamentului și, mai ales, la persoanele cu suferințe enterocolitice preexistente. Rareori supărătoare, accelerarea tranzitului intes-

Scanned with OKEN Scanner

tinal constituie expresia efectului iritant pe care îl exercită cantitatea de substanță neabsorbită în primele porțiuni ale intestinului subțire.

La unele persoane, diazepamul administrat cronic — modalitate terapeutică folosită în epilepsie — poate produce, din contră, *întîrzierea tranzitului intestinal.*

Comportarea diferită a bolnavilor la administrarea de diazepam, din punctul de vedere al tranzitului intestinal, este în funcție de tipul și predominanța unei anumite componente a sistemului nervos vegetativ. Astfel, la persoanele parasimpaticotone tranzitul intestinal este puțin sau chiar de loc modificat, spre deosebire de cele simpaticotone, la care se produce mai frecvent diaree.

Rareori, bolnavii care primesc diazepam timp îndelungat se pling de *dificultate la înghițit,* ca urmare a scăderii secreției salivare pe care o induce substanța, prin mecanism parasimpaticolitic.

Tulburările cardiovasculare sînt puțin importante în cazul dozelor folosite uzual în tratamentul anticomițial și numai rareori supărătoare, încît să atragă atenția bolnavului sau medicului.

Este vorba de *scăderea tensiunii arteriale,* mai ales în ortostatism, cînd poate produce și tulburări subiective (amețeli, scotoame la ridicarea bruscă din pat sau de pe scaun). Această modificare tensională devine cu timpul supărătoare, mai ales la persoanele cu ateroscleroză cerebrală sau la cele cu hipotensiune arterială, la care se accentuează deficitul de irigare cerebrală existent sau potențial.

Mecanismul prin care diazepamul poate produce modificări ale presiunii sanguine este legat de capacitatea substanței de a deprima centrii cerebrali, centrii vasomotori fiind interesați astfel în mod neselectiv.

Creșterea frecvenței cardiace este inconstant întîlnită și numai în foarte puține cazuri este supărătoare. Creșteri ale frecvenței cardiace cu 10—20 de bătăi/min. se constată mai ales la persoanele simpaticotone, la care acțiunea (redusă) parasimpaticolitică a diazepamului contribuie la predominanța relativă a sistemului vegetativ simpatic.

La copii și la persoanele în vîrstă, tahicardia este puțin importantă, ca urmare a faptului că în aceste condiții biologice tonusul sistemului parasimpatic este scăzut.

Dacă este totuși supărătoare, tahicardia poate fi suprimată prin întreruperea, pentru cîteva zile, a administrării substanței, pauză după care, în cazul reluării, în general nu se mai ivește.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările neuropsihice sînt poate cele mai importante dintre accidentele terapeutice pe care le poate produce tratamentul cu diazepam la comițiali.

Dacă starea de anxietate care însoțește unele forme de epilepsie, tulburările de comportament, ca și echivalențele psihice sînt net influențate și constituie efecte dorite, în schimb, în alte cazuri, pot apărea tulburări neuropsihice importante, care pot fi uneori foarte grave.

Manifestări de ordin psihic — instabilitate psihomotorie, irascibilitate, stări de depersonalizare — pot fi întîlnite la anumiți bolnavi, în funcție de tipul activității nervoase superioare, de starea funcțională corticală și de raportul în care se găsește activitatea corticală cu cea subcorticală.

Dintre manifestările neurologice care apar în cursul tratamentelor îndelungate cu diazepam efectuate în scop antiepileptic, cele mai importante sînt : *tulburările de tip ataxic* (incoordonare motorie, mers nesigur, ebrios, tremurături ale extremităților, în special ale degetelor, cu senzația particulară de cedare a articulațiilor genunchilor) și de *tip disartric* (vorbire greoaie). Examenul obiectiv al acestor bolnavi nu evidențiază modificări neurologice patologice.

Manifestările neurologice — încadrate în *sindromul de impregnare* —, ca și cele psihice reprezintă exagerarea acțiunii deprimante asupra sistemului nervos central, pe de o parte, și efectele acțiunii miorelaxante a diazepamului, pe de alta.

Extinderea acțiunii diazepamului de la centrii și formațiunile prin a căror deprimare se produce efectul tranchilizant la formațiunile responsabile de integrarea aferențelor senzoriale și emoționale, ca și asupra altor structuri — cerebelului, de exemplu — constituie explicația tulburărilor grosolane ale coordonării diferitelor mișcări, respectiv a ataxiei. În plus, acțiunea miorelaxantă pe care o exercită diazepamul determină un grad de dismetrie — expresia perturbării echilibrului normal dintre reflexele condiționate și necondiționate care asigură diferite activități motorii și activitățile respective.

Obișnuința, creșterea voluntară a dozelor, dependența fizică sînt excepțional de rar întîlnite în cazul tratamentelor cu diazepam efectuate la comițiali, în comparație cu persoanele indemne.

Tulburările de întrerupere sînt dintre cele mai grave accidente induse de diazepam la epileptici, suprimarea administrării substanței putînd produce manifestări neuropsihice deosebite. Astfel, pe lîngă *insomnie*,

irascibilitate, tresăriri musculare, tremurături ale extremităților și ataxie — manifestări curent întîlnite în cazul suprimării bruște a terapiei cu diazepam (ca, de altfel, cu oricare alt tranchilizant) —, la bolnavii comițiali suprimarea acestei substanțe pentru o perioadă mai mare de 48 de ore conduce la reapariția acceselor epileptice, cu o frecvență și intensitate mai mari decît cele anterioare, putînd induce chiar starea de rău epileptic. De aceea, atunci cînd se consideră necesară întreruperea administrării diazepamului pentru mai mult de 48 de ore (durată care corespunde perioadei de eliminare a substanței din organism), este obligatorie asocierea în zilele precedente a unui alt antiepileptic, care să contracareze acest efect nedorit al diazepamului. La nevoie, se va administra pe cale parenterală (intramuscular) fenobarbital, în doză de 100—300 mg, în ziua în care se întrerupe tratamentul cu diazepam.

Tulburările de abstinență, manifestate prin simptomatologie neuropsihică, la persoanele neepileptice, și prin reapariția și agravarea acceselor convulsive, la comițiali, constituie fenomene necesare din punctele de vedere biochimic și farmacodinamic ; ele se produc — luînd caracter de experiment pe om — prin înlocuirea bruscă a diazepamului cu un preparat placebo, inert din punct de vedere farmacodinamic. De altfel, toate substanțele din arsenalul terapeutic antiepileptic modern produc manifestări de abstinență, caracterizate prin reapariția crizelor convulsive, cu o frecvență și o gravitate mult mai mari decît precedentele. De aici, contraindicația întreruperii bruște a oricărei substanțe antiepileptice ; dacă totuși aceasta este necesară, atunci se va înlocui cu un alt preparat, administrat în prealabil, care să asigure menținerea unei concentrații sanguine eficiente.

Modificările hematologice — rar întîlnite în cazul administrării de diazepam în scop tranchilizant — sînt mai frecvente în condițiile tratamentului antiepileptic, putînd interesa una sau mai multe serii hematologice. Rareori precoce, acestea apar mai ales după un timp (de regulă cîteva luni) de la instituirea tratamentului cu diazepam, fiind, de cele mai multe ori, constatări de laborator.

Anemia este, poate, cea mai rară modificare hematologică indusă de administrarea prelungită de diazepam, însă cu gravitatea cea mai mare. Examenul sîngelui periferic și explorarea măduvei hematogene definesc drept aplazic tipul acestei anemii. Constatarea acestui accident terapeutic impune suprimarea imediată a diazepamului și instituirea unei medicații stimulante a eritropoiezei sau substitutivă (sînge proaspăt, masă eri-

Scanned with OKEN Scanner

trocitară etc.). Tratamentul trebuie să fie mai complex în cazul în care, pe lîngă seria roșie, sînt afectate concomitent și celelalte serii (corticoizi, antibiotice etc.).

În interpretarea mecanismului de producere a anemiei care apare în cursul tratamentelor cu diazepam s-a incriminat factorul alergic; totuși, nu poate fi exclusă nici posibilitatea acțiunii toxice directe hematologice a substanței, în special asupra seriei roșii.

Indiferent de mecanismul patogenic al anemiei, suprimarea diazepamului, ca și a oricărei substanțe cu potențial toxic medular, este obligatorie; de asemenea, tot ca un imperativ terapeutic trebuie considerată suprimarea administrării oricărei substanțe cu potențial sensibilizant.

Ca măsură de precauție este recomandabil ca periodic, la 3—4 săptămîni, să se efectueze un examen hematologic periferic, în vederea decelării precoce a modificărilor cantitative ale seriei roșii.

Leucopenia este, în majoritatea cazurilor, o constatare de laborator și, poate, cu mult mai frecventă în realitate decît este diagnosticată. La aceasta contribuie, pe de o parte, faptul că, neavînd expresie clinică, poate trece neobservată, iar pe de altă parte, multitudinea de factori care conduc la modificarea numărului de elemente albe din sîngele periferic. În tratamentele de lungă durată cu diazepam — modalitate terapeutică folosită curent în epilepsie — se constată relativ frecvent scăderi ale leucocitelor circulante, acestea variind între 4 000 și 5 000 de elemente/mm^3. Eventualele infecții pe care le contractează bolnavul în timpul tratamentului pot modifica, în plus sau în minus (infecțiile microbiene — bronșite, faringoamigdalite etc. — produc leucocitoză sau maschează leucopenia, iar virozele accentuează și mai mult leucopenia) numărul de leucocite, ceea ce poate face ca în multe cazuri leucopenia să nu fie direct corelată cu tratamentul respectiv.

În mecanismul de producere a leucopeniei intervin atît o componentă alergică — mai ales în cazurile precoce —, cît și una toxică medulară. În practică primul mecanism este mai frecvent întîlnit, pe cînd cel de-al doilea este mai rar, ceea ce denotă o rezistență mai mare a seriei albe la acțiunea toxică a diazepamului. De altfel, eozinofilia și coexistența manifestărilor cutanate pledează în favoarea mecanismului alergic în producerea leucopeniei.

Totuși, trebuie remarcat faptul că la începutul tratamentului cu diazepam leucocitele cresc numeric, în special pe seama eozinofilelor și a mononuclearelor, iar după un timp leucocitoza este înlocuită cu leuco-

Scanned with OKEN Scanner

penie, aceasta făcîndu-se aproape exclusiv pe seama elementelor polinucleare.

Suprimarea administrării diazepamului duce, în timp relativ scurt, la revenirea la normal a numărului de leucocite din sîngele periferic și la normalizarea raportului dintre diferitele tipuri de elemente ale acestei serii.

Trombocitopenia — de cele mai multe ori constatare de laborator — este numai rareori exteriorizată prin manifestări clinice. Scăderea numărului trombocitelor din periferie, însoțită, de cele mai multe ori, de scăderea megacariocitelor trombocitoformatoare sugerează interferarea procesului trombocitogenetic de către diazepam. În unele cazuri bolnavii respectivi au manifestări clinice de tip hemoragipar, care pot atrage atenția asupra eventualei trombocitopenii ; examenele complementare atestă existența perturbării homeostaziei procesului de coagulare (creșterea timpului de sîngerare, prelungirea timpului de retracție a cheagului, modificări trombelastografice).

Mecanismul de producere a manifestărilor de tip hemoragipar și a trombocitopeniei este alergic (în cazul apariției precoce) sau toxic medular.

După întreruperea administrării diazepamului, la scurt timp, sindromul hemoragipar dispare, trombocitopenia și aspectul medular al seriei megacariocitare se normalizează.

Tulburările de vedere care pot apărea în cursul tratamentului de lungă durată cu diazepam sînt : *tulburări de acomodare, diplopie, încețoșarea vederii.* Puțin importante în majoritatea cazurilor, tulburările de vedere pot fi supărătoare uneori, incomodînd desfășurarea normală a activității profesionale a persoanei, sau pot provoca chiar accidente de muncă.

În producerea acestor accidente terapeutice mecanismul principal este de tip vegetativ, și anume acțiunea parasimpaticolitică a substanței. Suprimarea controlului parasimpatic afectează musculatura intrinsecă a ochiului, ceea ce are drept consecință midriază și imposibilitatea acomodării la lumină (produsă prin paralizia musculaturii netede circulare a irisului).

Paralizia acomodației la copil, fiind foarte supărătoare și generatoare de tulburări serioase de vedere, constituie unul din principalele inconveniente în utilizarea diazepamului în tratamentul epilepsiei copilului. Tulburarea vederii de aproape, imposibilitatea distingerii obiectelor din

Scanned with OKEN Scanner

jur, fotofobia pot duce la împiedicarea oricărei activități, ceea ce poate avea consecințe nefaste asupra dezvoltării copilului.

Creșterea presiunii intraoculare — accident terapeutic grav — se constată mai ales la persoanele cu tendință la hipertensiune intraoculară, la care poate declanșa un puseu acut pe fondul cronic. Dilatarea vaselor irisului, cu creșterea consecutivă a permeabilității, are drept consecință creșterea cantității de umoare apoasă, pe de o parte, iar îngustarea și comprimarea canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana, la nivelul unghiului iridocornean, prin contracția mușchiului radiar al irisului, are ca rezultat împiedicarea scurgerii umorii apoase, pe de altă parte.

În vederea evitării acestui grav accident terapeutic imputabil diazepamului, este recomandabil să se efectueze un examen oftalmologic, cu determinarea presiunii intraoculare, înainte de începerea tratamentului de lungă durată, așa cum este în cazul epilepsiei. Cînd un bolnav comițial este purtător de glaucom, se impune mult discernămînt în instituirea acestui tip de medicație, în cazul în care este indispensabilă ; eventual, tratamentul trebuie făcut sub protecția pilocarpinei, administrată local, pentru neutralizarea efectului glaucomatogen al diazepamului.

În practică este foarte utilă palparea polului anterior al globului ocular, care poate furniza, chiar și nespecialistului, date privitoare la starea presiunii intraoculare.

Manifestările cutanate sînt în general rare și de mică importanță și nu necesită modificarea schemei terapeutice sau a posologiei diazepamului. În primele 2—3 săptămîni (deseori în primele zile) pot apărea *erupții cutanate* diferite — *eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, maculare* — care pot fi localizate sau generalizate și care dispar însă spontan în cîteva zile.

Coexistența erupției cutanate cu eozinofilia și cu alte modificări hematologice sugerează existența unui mecanism alergic în producerea manifestărilor cutanate induse de diazepam. De remarcat că nu s-au citat accidente grave cutanate, de tipul dermatitei exfoliative, în cazul tratamentelor cronice cu această substanță, nici chiar după 10 ani de utilizare.

Tulburările urogenitale sînt întîlnite rar, lipsite de gravitate, dar trebuie recunoscute și corelate cu tratamentul respectiv, deoarece altfel pot preta la interpretări eronate. Astfel, *disuria* poate fi supărătoare mai ales la persoanele purtătoare de adenom periuretral, care, prin supri-

Scanned with OKEN Scanner

marea activității motorii parasimpatice vezicale, sînt nevoite să apeleze la musculatura abdominală pentru a evacua conținutul vezicii urinare.

Modificarea libidoului, în special scăderea sa, *diminuarea potenței sexuale*, care poate ajunge pînă la *impotență*, *frigiditatea* sînt tulburări în sfera sexuală care pot avea repercusiuni neplăcute asupra bolnavului, creează anumite stări psihice, care pot determina abandonarea tratamentului din inițiativa bolnavului, cu consecințele nedorite legate, mai ales, de reapariția acceselor convulsive cu o intensitate și frecvență mai mari decît înainte de începerea tratamentului.

La femei, sînt citate *modificări ale ciclului menstrual*, *menoragii* și tulburări ale funcției ovulatorii — *inhibiția ovulației*.

Mecanismul de producere a tulburărilor sexuale în timpul tratamentelor de lungă durată cu diazepam nu este elucidat încă ; este posibil ca acestea să fie secundare acțiunii tranchilizante și sedativ-nervoase în general.

Indiferent de durata tratamentului, la scurt timp (circa 1—3 săptămîni) de la întreruperea administrării diazepamului, atît tulburările din sfera aparatului urinar, cît și cele din sfera sexuală cedează complet, funcțiile respective revenind la normal.

Potențarea acțiunii alcoolului. Dacă în condițiile administrării diazepamului în scop tranchilizant are consecințe mai mult neplăcute decît grave, în schimb în tratamentul antiepileptic acestea comportă o anumită gravitate, de care trebuie să se țină seama. Astfel, ingerarea de alcool de către un epileptic în timpul tratamentului cu diazepam duce la scădere importantă chiar pînă la anihilarea acțiunii antiepileptice a acestei substanțe.

Mai mult, accesele convulsive apar mult mai frecvent, de intensitate mai mare și, în general, se însoțesc de tulburări de comportament care, pînă atunci, erau minime.

Pentru evitarea acestui tip de accident terapeutic, este recomandabil să se atragă atenția bolnavului la începutul tratamentului asupra faptului că este interzisă ingerarea de alcool sub orice formă, chiar și a băuturilor slabe (bere, vin).

★

Introducerea diazepamului în terapeutica antiepileptică a constituit o achiziție deosebită, substanța dovedindu-se deosebit de activă în crizele

minore (*petit mal*), unde, alături de alte substanțe antiepileptice, realizează procente care ajung pînă la 80—90 de rezultate bune (dispariția sau rărirea acceselor). Cunoașterea efectelor adverse ale diazepamului permite o mai bună individualizare a tratamentului și contribuie la valorificarea deplină a acțiunii antiepileptice a substanței, asigurîndu-i astfel un loc important în cadrul arsenalului terapeutic antiepileptic modern.

CARBAMAZEPINA

(Tegretol, Tegretal)

Derivat azepinic (carbamil-dibenzo-azepina), carbamazepina a fost introdusă relativ recent în arsenalul terapeutic antiepileptic, datorită eficacității sale, mai ales în formele focalizate și în special în crizele temporale. În ultimul timp, indicațiile terapeutice ale substanței s-au extins, depășind cadrul strict al acțiunii antiepileptice, fiind folosită în tratamentul nevralgiei de trigemen, condiție patologică în care s-a dovedit superioară celorlalte medicații folosite în acest scop.

În utilizarea terapeutică, carbamazepina produce o serie de tulburări care pot impune modificarea posologiei și, uneori, întreruperea pentru un timp a administrării substanței. Dintre cele mai importante efecte secundare pe care le poate produce carbamazepina în administrarea prelungită sînt : tulburările digestive, manifestările neuropsihice, modificările hematologice și cutanate.

Tulburările digestive sînt, poate, primele sesizate de bolnavi, deoarece apar în general în primele zile de la instituirea tratamentului și persistă un timp variabil (1—2 săptămîni), după care, în cele mai multe cazuri, dispar spontan. Este vorba de *senzația de arsuri* și chiar de *dureri epigastrice, grețuri, scăderea apetitului.*

Aceste manifestări digestive sînt uneori în legătură cu dozele folosite (apărînd mai frecvent la persoanele care primesc doze de peste 800 mg/zi, respectiv 4 comprimate a 200 mg), iar alteori apar chiar la doze mici (200 mg/zi).

Indiferent de doza folosită, administrarea substanței după masă reduce mult incidența și intensitatea tulburărilor digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de producere a acestor manifestări digestive este de tip iritativ și anume acțiunea excitantă pe care o exercită substanța asupra mucoasei gastrice, duodenale și a primei porțiuni a intestinului subțire.

În cazurile în care iritația digestivă este foarte supărătoare, atunci înlocuirea pentru cîteva zile a carbamazepinei cu un alt antiepileptic este suficientă pentru a conduce la dispariția manifestărilor digestive iritative. În această situație, însă, este neapărat nevoie să se țină seama de faptul că suprimarea carbamazepinei — ca a oricărei substanțe antiepileptice, de altfel — este periculoasă, întrucît determină reapariția acceselor comițiale, cu intensitate și frecvență mai mari decît cele anterioare. De aceea este recomandabilă asocierea cu un preparat a cărui acțiune antiepileptică se instalează precoce, care să se administreze concomitent cu carbamazepina, minimum 1—2 zile în prealabil.

Manifestările neuropsihice întîlnite în timpul tratamentului cu carbamazepină sînt asemănătoare cu cele produse de diazepam în administrarea cronică, la comițiali. Creșterea progresivă a dozelor — obișnuința — este inconstant întîlnită la carbamazepină, însă în multe cazuri dozele eficace antiepileptice sînt mari de la început (600—1 000 mg/zi), fără a fi nevoie să fie crescute ulterior.

Manifestările de întrerupere sînt la fel de frecvente și la fel de grave, ca în cazul tuturor celorlalte substanțe antiepileptice (barbiturice, fenilhidantoine, oxazolidindione, diazepam). Trebuie avută, întotdeauna, în vedere posibilitatea întreruperii, din diferite motive, a administrării carbamazepinei (efectele secundare nedorite, imposibilitatea procurării substanței etc.), ceea ce ar provoca mari neplăceri bolnavului. Pe lîngă efectul de potențare, asocierea obligatorie a două sau trei substanțe antiepileptice (fenobarbital + fenilhidantoină + un alt preparat din celelalte grupe) a avut în vedere și contracararea tulburărilor de abstinență produse prin suprimarea eventuală a administrării unuia dintre acești derivați.

În cazul tratamentului nevralgiei esențiale de trigemen, utilitatea carbamazepinei este verificată atît în timpul crizei, cît și, mai ales, în perioadele dintre crize ; dozele folosite în acest scop sînt în general mici (nu depășesc 400 mg/zi), ceea ce nu ridică problema obișnuinței. Abstinența la acești bolnavi se manifestă prin tulburări neuropsihice (cefalee,

agitație psihomotorie, insomnie), și nu prin apariția nevralgiei, așa cum se întîmplă la comițiali cu crize convulsive.

Modificările hematologice sînt mai importante decît în cazul utilizării diazepamului, mai frecvent fiind afectată seria albă.

Leucopenia este relativ frecvent întîlnită în tratamentele de lungă durată cu carbamazepină, valori de 4 000—5 000 de leucocite/mm³ fiind constatate curent. Scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic sub 4 000/mm³ impune întreruperea administrării substanței pentru 7—10 zile, timp suficient pentru revenirea la normal a leucocitelor. Reluarea tratamentului este posibilă după această perioadă, fără ca reapariția leucopeniei să fie obligatorie. Totuși, după primele administrări se pot întîlni creșteri tranzitorii ale numărului de leucocite, modificare hematologică ce poate preta la interpretări eronate, putînd fi considerată expresia unei infecții și necorelată cu această medicație.

Mecanismul de producere a modificărilor seriei albe este, în majoritatea cazurilor, de tip deprimant — acțiunea toxică pe care o exercită substanța asupra capetelor de serie a elementelor leucocitare ; cele mai sensibile la acțiunea carbamazepinei s-au dovedit granulocitele, celelalte elemente fiind mai puțin interesate, chiar în cazul leucopeniilor accentuate.

Numai în foarte puține cazuri — excepționale chiar — mecanismul de producere a leucopeniei este alergic, afectarea seriei albe fiind expresia sensibilizării organismului la această substanță. În această situație instalarea leucopeniei este precoce, la foarte scurt timp de la instituirea tratamentului cu carbamazepină și, de regulă, însoțită de alte manifestări de hipersensibilizare (erupții cutanate, ascensiune termică etc.). Dacă se recunoaște acest mecanism, atunci se va contraindica acest tip de medicație pentru toată viața, o nouă administrare a substanței putînd declanșa accidente hematologice grave (agranulocitoză, pancitopenie).

Anemia și *trombocitopenia* sînt foarte rar întîlnite în cursul tratamentului de lungă durată cu carbamazepină, fiind constatate la examenul sîngelui periferic, fără a avea expresie clinică. De mică importanță, atît scăderea numărului de hematii, cît și a trombocitelor se poate menține mai mult sau mai puțin timp, după care însă acestea revin la normal, chiar în condițiile continuării tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Este vorba, foarte probabil, de acțiunea deprimantă medulară prin mecanism toxic direct, pe care o exercită substanța (mai ales administrată timp îndelungat) asupra seriei eritrocitare și trombocitare.

Pentru a sesiza din timp eventualele modificări hematologice induse de carbamazepină, este recomandabil să se efectueze periodic — la început săptămînal apoi la un interval de 3—4 săptămîni — controlul sîngelui periferic.

Manifestările cutanate se întîlnesc rar, apărînd în primele 7-10 zile de la instituirea tratamentului și caracterizîndu-se prin *erupții eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase*, localizate sau generalizate. Ele sînt în general de mică intensitate și dispar în cîteva zile ; dacă nu au tendință la retrocedare spontană, atunci se poate recurge la medicația antihistaminică de sinteză, care grăbește dispariția erupției.

Lipsite de gravitate, manifestările cutanate constituie o expresie a hipersensibilizării și pot fi solitare sau asociate altor modificări care să trădeze existența acestui mecanism (leucopenie accentuată, agranulocitoză).

Coexistența erupției cutanate cu alte manifestări alergice impune suprimarea administrării acestei substanțe și, în cazuri grave, renunțarea definitivă la acest tip de medicație.

Tulburările sexuale se întîlnesc în tratamentele de lungă durată cu carbamazepină, aproape cu aceeași incidență și de aceeași intensitate ca și cele produse de diazepam.

Mecanismul de producere a acestui tip de efect advers este similar cu al diazepamului, ca de altfel cu al tuturor substanțelor tranchilizante.

Ca și în cazul diazepamului, *scăderea libidoului și a potenței sexuale* poate constitui cauza pentru care bolnavii, din proprie inițiativă, întrerup tratamentul, ceea ce poate duce la apariția manifestărilor neuropsihice de abstinență și la reapariția acceselor comițiale. De aceea, înainte de a conchide asupra instalării obișnuinței (deci că dozele folosite pînă la un moment dat au devenit insuficiente), trebuie să fim siguri că bolnavul a urmat întocmai schema terapeutică indicată și că nu a întrerupt, nici chiar pentru scurt timp, administrarea carbamazepinei.

Potențarea acțiunii deprimante a alcoolului și activarea manifestărilor paroxistice epileptice indusă de alcool constituie o caracteristică comună atît pentru carbamazepină, cît și pentru diazepam (și tranchili-

Scanned with OKEN Scanner

zante, în general), ceea ce impune evitarea consumării oricărui fel de băutură alcoolică în timpul tratamentului cu carbamazepină.

★

În încheierea capitolului „Acțiuni adverse ale medicației antiepileptice", trebuie subliniate două aspecte cu valoare practică imediată :

— reapariția acceselor convulsive la suprimarea bruscă a oricărui tip de substanță antiepileptică și

— potențarea acțiunii de activare a manifestărilor convulsive pe care o exercită alcoolul.

Prima particularitate a impus (pe lîngă alte considerente) folosirea unei asocieri medicamentoase formate din 2—3 tipuri de substanțe epileptice, astfel încît suprimarea unuia să nu declanșeze manifestări de abstinență, să nu ducă la reapariția sau agravarea manifestărilor comițiale. Cea de-a doua particularitate constituie justificarea obiectivă a contraindicației absolute a alcoolului la epilepticii care urmează tratament cu unul din tipurile de substanțe prezentate.

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIPARKINSONIENE

Generalități. Folosiți inițial în mod empiric, alcaloizii din solanacee (atropina, hiosciamina, scopolamina) s-au dovedit a avea un substrat fundamentat din punct de vedere chimic în tratamentul bolii Parkinson.

Cercetarea sistematică a mecanismului prin care aceste substanțe își exercită acțiunea antiparkinsoniană a permis constatarea că aceasta se datorește proprietăților parasimpaticolitice ale lor ; orice substanță parasimpaticolitică are, într-un anumit grad, și o acțiune antiparkinsoniană.

Obținerea pe cale de sinteză sau semisinteză a derivaților cu acțiune parasimpaticolitică a lărgit mult gama substanțelor antiparkinsoniene. Acțiunea antiparkinsoniană este cu atît mai puternică, cu cît predomină acțiunea parasimpaticolitică centrală. Din acest punct de vedere, substanțele parasimpaticolitice utilizate în tratamentul bolii Parkinson se împart în trei grupe :

a) Substanțe cu acțiune parasimpaticolitică centrală :

Atropina

Scopolamina

Tropacina

b) Substanțe cu acțiune parasimpaticolitică atît centrală, cît și periferică, însă mai slabă decît a precedentelor :
Benzatropina (Benztropina, Cogentin)

c) substanțe cu acțiune parasimpaticolitică predominant periferică :
Caramifenul (Panpanit, Pentafen)
Dietazina (Diparcol)
Profenamina (Etopromazina, Parsidol)
Trihexifenidil (Romparkin, Artan)

Mecanismul intim al acțiunii antiparkinsoniene a substanțelor parasimpaticolitice este de tip particular, întîlnit în terapeutică numai în puține situații.

Este vorba de readucerea la normal a echilibrului funcțional între cele două sisteme biochimice care guvernează activitatea sistemului extrapiramidal în general și, în special, a celui nigro-palidal.

În boala Parkinson se constată două tipuri de modificări :

a) diminuarea rolului de mediator chimic al acetilcolinei la nivelul nucleilor cenușii centrali ;

b) scăderea concentrației dopaminei în acești nuclei (caudat, *putamen*, *palidum*, *locus niger*, fasciculul nigro-striat).

Substanțele parasimpaticolitice acționează numai asupra primei componente, pe cea de-a doua neinfluențînd-o. Ele compensează activitatea scăzută a colinesterazei de la nivelul nucleilor cenușii centrali.

Compensarea numai parțială a tulburărilor funcționale extrapiramidale, pe de o parte, și efectele secundare nedorite, pe de alta, au făcut ca privirile cercetătorilor să se îndrepte spre alte tipuri de substanțe, care să corecteze cel de-al doilea tip de modificări.

Pe această linie s-a încercat readucerea la normal a concentrației dopaminei din nucleii cenușii centrali, prin administrarea dinafară a acestei substanțe, încercare nereușită, datorită incapacității acesteia de a trece prin bariera hematoencefalică. Utilizarea precursorului său — DOPA — a dat rezultate bune, fapt care a polarizat atenția cercetătorilor asupra acesteia.

DOPA influențează akinezia și rigiditatea și, în mică măsură, tremurăturile.

Mecanismul acțiunii antiparkinsoniene a dioxifenilalaninei este corelat cu capacitatea substanței de a interfera metabolismul monoaminelor biogene, cu rol de mediator chimic al sistemului simpatic.

Scanned with OKEN Scanner

1-DOPA exogenă
↘
Fenilalanina → Tirozina → DOPA → Dopamina →
Noradrenalină → Adrenalină

Corectînd numai componenta dopaminergică a sistemului colinergic-dopaminergic, l-Dopa nu este suficientă întotdeauna, ceea ce explică rezultatele bune numai în 50 pînă la 75% din cazurile tratate cu această substanță.

De aceea, apare necesară asocierea cu substanțe parasimpaticolitice și/sau cu inhibitori ai DOPA-decarboxilazei ; aceștia din urmă au capacitatea de a scădea decarboxilarea periferică a substanței DOPA, fără a o influența pe cea de la nivelul nucleilor cenușii centrali.

Tratamentul medicamentos al bolii Parkinson este pînă în prezent patogenic, cu două nuanțe :

— corectiv — substanțele parasimpaticolitice ;
— substitutiv — compensator — l-Dopa.

De aici decurg avantajele și dezavantajele fiecărui tip de substanțe și necesitatea asocierii lor.

MEDICAȚIA CU ACȚIUNE PREDOMINANT PARASIMPATICOLITICĂ

Polimorfe ca structură chimică, substanțele antiparkinsoniene clasice se caracterizează, din punct de vedere farmacodinamic, printr-o acțiune parasimpaticolitică centrală sau periferică, de intensitate mai mare sau mai mică, indiferent de apartenența acestora la o anumită structură chimică (derivați de piperidină, de gluterimidă, de fenotiazină, antihistaminice). Celelalte acțiuni ale acestor substanțe sînt dorite sau nedorite, în funcție de potențarea pe care o exercită asupra acțiunii parasimpaticolitice, respectiv asupra acțiunii antiparkinsoniene.

În utilizarea cronică, tratamentul antiparkinsonian durînd toată viața, substanțele cu acțiune predominant parasimpaticolitică produc unele efecte nedorite, dintre care mai importante sînt tulburările digestive, tulburările de vedere, manifestările neuropsihice, obișnuința.

Manifestările digestive apar, în general, după o perioadă de timp de la instituirea tratamentului, ca urmare a faptului că inițial acțiunea parasimpaticolitică este dorită, reducînd secreția salivară, care este, uneori,

destul de supărătoare pentru bolnavii parkinsonieni. Prelungirea în timp și chiar creșterea intensității acestui efect poate crea o senzație de disconfort, suprimarea secreției salivare putînd produce neplăceri și chiar tulburări de deglutiție.

Diminuarea pînă la suprimare a secreției salivare, exteriorizată prin *senzația de uscăciune a gurii, sete* și *disfagie*, constituie expresia clinică a acțiunii parasimpaticolitice, activitatea glandelor salivare fiind sub dependența sistemului vegetativ parasimpatic. Această inhibare pe care o exercită substanțele antiparkinsoniene asupra secreției salivare este foarte puternică în cazul atropinei și al derivaților săi și mult mai puțin intensă, în cazul celorlalte substanțe antiparkinsoniene clasice. (La persoanele tratate cu atropină, scopolamină, benzatropină, tropacină, deprimarea secreției salivare poate fi atît de puternică, încît glandele salivare nu mai răspund nici la administrarea pilocarpinei).

În vederea înlăturării senzației neplăcute de uscăciune a mucoasei bucale și a faringelui, se recomandă ingerarea de apă în cantități mici, la intervale scurte ; sînt utile în acest scop ceaiurile, în special de mentă, care au capacitatea de a diminua senzația de sete mai mult decît apa simplă.

Se mai recomandă, de asemenea, folosirea gumei de mestecat, utilă atunci cînd nu se abuzează de ea.

Senzația de arsuri epigastrice și grețurile constituie expresia inhibării secreției gastrice pe care o exercită substanțele antiparkinsoniene cu acțiune predominant parasimpaticolitică. Dacă acest efect este util în cazurile de suferințe gastroduodenale (ulcer gastric, gastrită hipersecretorie etc.), în schimb, la normal, diminuarea secreției gastrice poate produce neplăceri. Astfel, sub influența acestor substanțe este diminuată atît secreția chimică, cît și componenta reflex-condiționată a secreției gastrice. Este influențată secreția gastrică sub raport cantitativ (scade cantitatea de suc gastric) și calitativ, fiind inhibate toate componentele chimice ale acesteia : acidul clorhidric liber și cel legat, pepsina, mucusul.

Pe lîngă perturbările produse în procesul de digestie, diminuarea secreției gastrice produce și manifestări clinice de ordin subiectiv, care sînt mai mult neplăcute, decît grave (senzația de arsuri epigastrice, grețuri). Cu cît substanța respectivă are o acțiune parasimpaticolitică mai puternică, cu atît efectul inhibitor asupra secreției gastrice este mai marcat fiind afectată și secreția provocată de alimente, cafeină, alcool, histamină și de substanțele parasimpaticomimetice.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd este foarte supărătoare simptomatologia gastroduodenală, atunci se recomandă suprimarea tratamentului antiparkinsonian pentru cîteva zile, după care, la reluare, aceasta diminuează simțitor.

Întîrzierea tranzitului intestinal este relativ frecvent întîlnită în cursul tratamentului de lungă durată cu substanțe antiparkinsoniene cu acțiune predominant parasimpaticolitică.

Mecanismul de producere a acestei acțiuni nedorite este complex, la realizarea sa intervenind cel puțin 3 factori :

— diminuarea secrețiilor salivară, gastrică, pancreatică și intestinală, ceea ce are drept urmare scăderea cantitativă a conținutului tubului digestiv — unul dintre excitanții fiziologici ai peristaltismului intestinal ;

— suprimarea controlului parasimpatic al motilității intestinale ;

— împiedicarea transmiterii influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare vegetative — expresie a acțiunii ganglioplegice pe care o exercită unele substanțe antiparkinsoniene (dietazina, profenamina etc.).

La început puțin supărătoare, dacă se prelungește însă, constipația poate produce unele neplăceri pentru bolnav, ca, de exemplu, senzația de plenitudine și de tensiune abdominală, dureri abdominale difuze etc. Cînd devine supărătoare, se poate contracara prin administrarea unor substanțe care accelerează tranzitul intestinal. În acest sens sînt indicate purgativele care acționează prin mecanism osmotic (sulfatul de magneziu, oxidul de magneziu, sulfatul de sodiu), care, absorbind în lumenul intestinal cantități mari de apă, duc la creșterea conținutului intestinal, respectiv la refacerea unuia dintre stimulii fiziologici ai peristaltismului intestinal. Se pot folosi, de asemenea, substanțele care exercită acțiune iritantă asupra mucoasei intestinale, stimulînd astfel peristaltismul (fenolftaleina, antrachinonele).

În cazul folosirii substanțelor purgative în scopul neutralizării efectului constipant al medicației antiparkinsoniene clasice, este bine să se aibă în vedere posibilitatea apariției unor acțiuni nedorite ale acestor purgative, chiar în condițiile utilizării unor doze medii sau chiar mici. Constipația cronică poate fi cauza iritației mucoasei intestinale, care poate fi responsabilă de resorbția unor cantități mari de aceste substanțe, chiar cînd dozele administrate sînt reduse. Acestea pot produce accidente terapeutice chiar mai grave și mai supărătoare decît constipația însăși. De aceea, este mai bine să se facă apel, în acest scop, la substanțele uleioase, care traversează tubul digestiv fără să fie absorbite ; cum acestea acțio-

nează prin lubrifiere, favorizează progresiunea și eliminarea conținutului intestinal.

Cele mai indicate, din acest punct de vedere, se dovedesc uleiurile alimentare (uleiul de floarea soarelui, uleiul de măsline sau cel de porumb), în doze de 30—50 g/zi, în una sau două prize. De asemenea, poate fi util uleiul de parafină, în aceleași doze.

Tulburările de vedere constituie, poate, cel mai important efect advers al substanțelor antiparkinsoniene cu acțiune predominant parasimpaticolitică ; în general, intensitatea manifestărilor oculare evoluează paralel cu acțiunea parasimpaticolitică a preparatului, maximum de intensitate constatîndu-se la atropină.

După un interval variabil de timp, variind de la 5—7 zile pînă la 2—3 săptămîni de la instituirea tratamentului antiparkinsonian, pot apărea creșterea presiunii intraoculare, paralizia procesului de acomodare și midriază.

Creșterea presiunii intraoculare este cel mai grav dintre toate accidentele terapeutice induse de acest tip de substanțe. La persoanele la care preexistă un fond de hipertensiune intraoculară, substanțele antiparkinsoniene pot declanșa puseuri de glaucom acut sau accese acute pe fondul de glaucom cronic, ceea ce agravează considerabil evoluția bolii (cu atît mai mult, cu cît bolnavii parkinsonieni sînt, în general, în vîrstă).

Hipertensiunea intraoculară produsă de acest tip de substanțe este consecința a doi factori, și anume :

— dilatarea și creșterea permeabilității vaselor irisului, avînd drept urmare creșterea cantității de umoare apoasă ;

— midriaza, prin îngustarea și comprimarea canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana, la nivelul unghiului iridocornean, ca urmare a contracției mușchiului radiar al irisului, împiedică scurgerea umorii apoase (formată în cantități mai mari decît normal).

Accident terapeutic de gravitate deosebită, mai ales la această categorie de vîrstă, posibilitatea creșterii tensiunii intraoculare trebuie avută întotdeauna în vedere atunci cînd se recomandă sau se instituie tratamentul antiparkinsonian cu acest tip de substanțe. Declanșarea accesului de glaucom acut impune urgență în tratarea sa ; pentru aceasta se utilizează pilocarpina în soluție de 1%, administrată extern, în sacul conjunctival al ochiului, administrarea repetată la intervale scurte. Semnul eficienței terapiei pilocarpinice este diminuarea diametrului pupilei, ur-

Scanned with OKEN Scanner

mată la scurt interval de scăderea presiunii intraocular spre/pînă la valori normale.

Pentru a fi evitate accidentele grave, este util ca bolnavii cu glaucom să fie instruiți ca, la consultațiile medicale sau în situațiile în care necesită un tratament medicamentos, să informeze pe medic asupra existenței afecțiunii lor oftalmologice.

Paralizia procesului de acomodare (cicloplegia) apare la cîteva săptămîni de la începerea administrării substanței, durînd timp de cîteva săptămîni încă după suprimarea tratamentului.

Bolnavii se plîng de imposibilitatea de a distinge obiectele din jurul lor, imposibilitatea de a citi, tulburarea vederii de aproape fiind foarte supărătoare și împiedicînd desfășurarea activității profesionale. În situațiile în care cicloplegia se prelungește prea mult timp sau este prea accentuată, se poate face apel la medicația parasimpaticomimetică în administrare locală ; se pot folosi aceleași substanțe, ca și pentru suprimarea acțiunii antiglaucomatoase.

Midriaza apare după 1—3 săptămîni de la începerea tratamentului, efectul maxim constatîndu-se după încă 1-2 săptămîni. În perioada în care intensitatea acțiunii este maximă, cînd midriaza este foarte accentuată, este imposibilă adaptarea la lumină a pupilei ; ca urmare, apar *fotofobia și cefaleea.*

Indiferent de intensitatea acțiunii midriatice, aceasta este de durată prelungită, ceea ce constituie un impediment, împiedicînd activitatea zilnică a bolnavului.

De altfel, durata lungă a acțiunii a constituit unul dintre motivele pentru care atropina a fost înlocuită în examenul fundului de ochi cu derivați midriatici cu durată scurtă de acțiune (homatropină, eucatropină, ciclopentalat, dibutolină).

Acțiunea midriatică a substanțelor antiparkinsoniene se datorește paraliziei musculaturii netede circulare a irisului, ca urmare a suprimării controlului tonic și reflex-motor parasimpatic.

Perturbarea echilibrului vegetativ vago-simpatic la nivelul musculaturii intrinsece a ochiului are ca urmare creșterea tonusului musculaturii radiare a irisului, inervată de sistemul simpatic.

În situațiile în care midriaza este supărătoare prin tulburările de vedere, prin fotofobia și cefaleea pe care le produce, se recomandă administrarea locală, în sacul conjunctival al ochiului, a substanțelor care cresc acțiunea sistemului parasimpatic asupra musculaturii netede a iri-

Scanned with OKEN Scanner

sului. În vederea acestui scop se pot folosi pilocarpina, fizostigmina, fluostigmina sau doze mari de esteri ai colinei.

Tulburările neuropsihice sînt în general lipsite de gravitate, cu toate că pot fi, uneori, supărătoare pentru bolnav. Ele apar după o perioadă de timp de 1—3 luni de la începerea tratamentului, fiind caracterizate prin *irascibilitate, neliniște, agitație psihomotorie, insomnie, halucinații, delir*. Alți bolnavi au, din contra, *somnolență, astenie marcată, ideație greoaie*.

Este greu de stabilit o corelație între structura chimică și manifestările neuropsihice induse de substanțele antiparkinsoniene. Atropina și unii derivați chimici înrudiți cu ea au acțiune excitantă asupra sistemului nervos central, în timp ce alte substanțe din această grupă au acțiune deprimantă nervoasă ; din ultima categorie fac parte benzatropina, scopolamina, caramifenul, ca și derivații de fenotiazină (dietazina, profenamina).

Mult mai supărătoare pentru bolnav sînt manifestările neuropsihice de tip excitant, care împiedică bolnavul de a se odihni în cursul nopții, somnul devenind agitat, neodihnitor. Pentru neutralizarea sau evitarea acestor acțiuni nedorite ale medicației antiparkinsoniene, este util să se facă apel la substanțe deprimante ale sistemului nervos central ; se pot folosi, în acest scop, tranchilizante (Meprobamat, Clordiazepoxid, Diazepam), neuroplegice (Ciclobarbital), hipnotice (barbiturice : Fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital).

Unii bolnavi se plîng, după 1—3 luni de la începerea tratamentului, *de senzația de înțepături în extremități și crampe musculare*, fără a se cunoaște mecanismul de producere a acestora. Tulburările menționate dispar spontan sau sub influența tratamentului sedativ, astfel încît nu ridică probleme deosebite.

Tulburările urinare se pot întîlni, mai ales, la persoanele cu adenom de prostată, la care substanțele antiparkinsoniene fie că accentuează tulburările preexistente, fie că favorizează instalarea retenției de urină. Prin suprimarea controlului tonic și contractil, pe care-l exercită sistemul vegetativ parasimpatic asupra musculaturii netede vezicale, aceste substanțe scad tonusul vezical, avînd drept consecință distensia vezicii urinare. Obstacolul realizat de adenomul periuretral și scăderea tonusului vezical constituie factorii responsabili de imposibilitatea evacuării urinii ; la substanțele din grupa derivaților de fenotiazină intervine, în plus, și acțiunea ganglioplegică a acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de recomandarea medicației antiparkinsoniene clasice, este bine să ne informăm asupra eventualei existențe a adenomului de prostată sau chiar să efectuăm tușeul rectal, în vederea depistării acestei afecțiuni, care, sub influența tratamentului, poate complica staza urinară cu infecție urinară, ceea ce ar agrava situația bolnavului.

Pentru a preîntîmpina acest tip de accident terapeutic, este recomandabil să se administreze, intermitent, substanțe parasimpaticomimetice (eserină, fizostigminā, neoeserină, acetilcolină) la purtătorii de adenom de prostată care urmează tratament antiparkinsonian cu preparate înzestrate cu acțiune parasimpaticolitică.

Tahifilaxia este un efect advers al medicației antiparkinsoniene clasice, care impune creșterea progresivă a dozelor, în vederea obținerii aceluiași efect. Aceasta este mai evidentă la substanțele la care acțiunea parasimpaticolitică este predominant centrală, fiind de mică importanță la cele la care acțiunea vagolitică este de tip periferic.

În situațiile în care sînt posibile, suprimarea tratamentului sau înlocuirea substanței respective cu l-DOPA pentru 10—14 zile fac posibilă folosirea dozelor mai mici după reluarea administrării preparatului respectiv.

★

Utile în tratamentul sindromului parkinsonian și al bolii Parkinson, substanțele antiparkinsoniene cu acțiune predominant parasimpaticolitică sînt astăzi, în condițiile utilizării pe scară largă a substanței l-DOPA, mai puțin folosite în exclusivitate, asocierea lor cu l-DOPA contribuind mult la creșterea eficienței terapeutice și la reducerea incidenței și intensității acțiunilor nedorite ale lor —, aspect de loc neglijabil, dacă avem în vedere faptul că acest tratament trebuie urmat toată viața.

TRIHEXIFENIDILUL

(Romparkin, Artan, Benzhexol, Pipanol, Parcopan, Ciclodol)

Substanță introdusă în arsenalul terapeutic antiparkinsonian în ultimii 15—20 de ani, trihexifenidilul a înlocuit, în marea majoritate a cazurilor, atropina și derivații săi, fiind considerat astăzi drept principala

substanță eficientă atît în sindromul parkinsonian de etiologie cunoscută, cît și în boala Parkinson. În ceea ce privește capacitatea trihexifenidilului de a diminua sau chiar de a suprima tremorul și rigiditatea parkinsoniană, acesta s-a dovedit superior derivaților cu acțiune parasimpaticolitică (atropină, scopolamină etc.) și destul de aproape, din acest punct de vedere, de l-DOPA, experiența clinică cu aceasta din urmă nefiind suficient de bogată pentru a putea permite concluzii cu valoare de generalizare.

Eliminarea rapidă din organism, fără posibilitatea de acumulare, ca și toleranța bună a trihexifenidilului constituie particularități farmacodinamice care contribuie la larga utilizare terapeutică a substanței, sfera indicațiilor extinzîndu-se de la tulburările de tip parkinsonian la răul de mișcare, unele psihoze aterosclerotice, ataxia cerebrală și sindroamele extrapiramidale la copil.

Dat fiind durata lungă a tratamentului — practic, toată viața —, administrarea trihexifenidilului este grevată de unele efecte secundare nedorite, care, prin diferite artificii farmacodinamice, pot fi diminuate sau chiar evitate (suprimate). Dintre cele mai importante acțiuni adverse menționăm : tulburările digestive, tulburările de vedere și manifestările psihice.

Tulburările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în practică, însă, fiind de intensitate redusă și scăzînd progresiv în intensitate — chiar în condițiile continuării tratamentului —, sînt deseori trecute cu vederea și necorelate cu substanța respectivă.

Grețurile, vărsăturile și durerile epigastrice constituie expresia acțiunii iritante a trihexifenidilului asupra mucoasei gastrice și duodenale. În acest scop pledează reducerea frecvenței și chiar dispariția acestor tulburări prin administrarea substanței în timpul sau, mai ales, după-masă și inversul acestei situații — creșterea incidenței lor, în cazul administrării înainte de masă.

Deoarece aceste tulburări digestive de tip iritativ sînt mai accentuate la începutul tratamentului, este recomandabil să se atragă atenția bolnavului asupra necesității ingerării substanței după-masă ; indiferent de numărul prizelor zilnice, este suficientă ingerarea în prealabil a unei cantități de 150—200 ml lapte, pentru a neutraliza acțiunea iritantă digestivă.

Reducerea cantității de salivă, cu senzația de uscăciune a gurii poate, în unele cazuri, să îngreuieze conducerea tratamentului, deoarece fie că

Scanned with OKEN Scanner

trebuie reduse dozele zilnice, fie că se renunță, pentru un timp, la acest tratament. Senzația de uscăciune a mucoasei bucale, setea intensă și, uneori, chiar disfagia reprezintă exagerarea acțiunii parasimpaticolitice a substanței, capacitatea de inhibare a secreției glandelor salivare fiind, în general, de 7—10 ori inferioară celei produse de atropină.

Raritatea acestui tip de efect nedorit al trihexifenidilului se datorește, pe de o parte, faptului că bolnavii parkinsonieni au hipersalivație (pe care o diminuează substanța), iar pe de altă parte, capacității scăzute de inhibiție a secreției salivare. Asupra celorlalte secreții exocrine (gastrică, intestinală, pancreatică), ca și asupra peristaltismului intestinal, substanța este de 2—6 ori inferioară atropinei.

Dacă este supărătoare senzația de uscăciune a mucoasei bucale și dacă produce jenă la deglutiție, atunci devine necesară corectarea sa fie prin ingerarea de lichide la intervale scurte (preferabil ceai de mentă, care are proprietatea de a calma senzația de sete), fie prin recomandarea bomboanelor sau a gumei de mestecat.

În acest mod diminuează și chiar dispar și durerile faringo-laringiene, care apar ca o consecință a acțiunii inhibitorii a trihexifenidilului asupra glandelor salivare.

Tulburările de vedere sînt relativ rar întîlnite în practica medicală, fiind manifestate prin tulburări de acomodare și prin dureri în globii oculari.

Tulburările de acomodare se caracterizează subiectiv prin dificultate la citit și scăderea acuității vizuale, iar obiectiv, prin mărirea diametrului pupilei.

La un interval variabil de la instituirea tratamentului cu trihexifenidil — de la cîteva zile pînă la cîteva luni —, bolnavii se plîng de faptul că nu mai pot distinge bine literele și chiar obiectele din jur ; alteori, se poate instala o adevărată *fotofobie*, care incomodează evident desfășurarea activității bolnavului.

Midriaza constituie expresia obiectivă a acțiunii parasimpaticolitice a substanței ; suprimarea controlului tonic și reflex motor parasimpatic are ca urmare paralizia musculaturii netede circulare a irisului. Stricarea echilibrului vegetativ vago-simpatic are drept consecință, la nivelul musculaturii intrinsece a ochiului, creșterea tonusului musculaturii radiare a irisului, musculatură inervată de sistemul simpatic.

În situațiile în care midriaza este supărătoare, cînd produce cefalee și fotofobie sau cînd se prelungește în timp, atunci trebuie întreruptă ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrarea trihexifenidilului pentru 10—14 zile, după care se poate relua. Dacă și la reluarea tratamentului tulburările de vedere reapar, atunci trebuie renunțat la acest tip de medicație.

Paralizia procesului de acomodare (cicloplegia) are ca mecanism de producere relaxarea mușchiului ciliar, ca urmare a suprimării controlului parasimpatic. În aceste condiții, se produce aplatizarea cristalinului, cu fixarea lui pentru vederea de departe ; imposibilitatea acomodării conduce la tulburarea vederii de aproape.

De altfel, s-a recomandat folosirea substanței ca midriatic, în vederea efectuării examenului fundului de ochi, aceasta fiind superioară atropinei prin durata scurtă a efectului (de 10—20 de minute, atunci cînd se administrează în sacul conjunctival). Obținerea pe cale sintetică a unor noi substanțe midriatice cu acțiune de durată foarte scurtă și lipsite de efecte negative a condus la renunțarea la avantajele trihexifenidilului ca midriatic.

Creșterea presiunii intraoculare este întîlnită foarte rar și, de regulă, la persoanele la care preexistă hipertensiune intraoculară frustă ; la acestea, tratamentul antiparkinsonian poate declanșa un episod acut de glaucom sau poate agrava glaucomul preexistent.

Mecanismul de producere a hipertensiunii intraoculare induse de trihexifenidil este dublu :

— creșterea permeabilității și dilatarea vaselor irisului, avînd drept consecință creșterea cantității umorii apoase ;

— midriaza : ca urmare a contracției mușchiului radiar al irisului, se produc comprimarea și îngustarea canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana, la nivelul unghiului iridocornean. Este împiedicată astfel scurgerea umorii apoase.

În raport cu tulburările de vedere, care sînt mai mult supărătoare decît grave, creșterea presiunii intraoculare constituie un accident terapeutic cu gravitate mare. În vederea evitării producerii sale, este recomandabil ca la începerea tratamentului cu trihexifenidil să ne interesăm de existența unui eventual glaucom și să cercetăm presiunea intraoculară. Pentru necesitățile de ordin practic, terapeutic, este bine ca la instituirea acestui tip de medicație să se palpeze polul anterior al ochiului, care poate furniza, în majoritatea cazurilor, chiar și nespecialiștilor, date privitoare la starea presiunii intraoculare. Această cercetare este utilă și în timpul tratamentului, periodic, la interval de 6—12 luni, pentru a se-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

siza din timp eventualele modificări tensionale intraoculare induse medicamentos.

Dacă accidentul glaucomatos s-a produs, atunci instituirea tratamentului în vederea scăderii presiunii intraoculare reclamă urgență; în aceste cazuri, se va instila în sacul conjunctival al ochiului soluție de pilocarpină, în concentrație de 1%, repetîndu-se instilarea la intervale scurte. Pînă la efectuarea unui examen de specialitate, urmărirea modificărilor diametrului pupilei poate constitui un criteriu obiectiv de apreciere a eficacității tratamentului, micșorarea diametrului pupilar atestînd valoarea terapiei pilocarpinice, la scurt timp după mioză producîndu-se și scăderea presiunii intraoculare.

Tulburările psihice sînt întîlnite relativ frecvent în timpul tratamentului cu trihexifenidil la bolnavii parkinsonieni, însă, dat fiind predominanța manifestărilor clinice ușoare sau fruste, pot trece nesesizate sau necorelate cu medicația respectivă.

Dintre manifestările psihice ușoare și care se întîlnesc cu o incidență destul de mare menționăm: *cefaleea, amețelile, agitația psihomotorie, insomniile*. Acestea apar după un timp de la instituirea tratamentului și evoluează, din punctul de vedere al intensității, în funcție de dozele folosite.

Atunci cînd sînt foarte supărătoare, atît cefaleea, cît și starea de agitație și insomniile trebuie combătute, în vederea acestui scop putîndu-se recurge la substanțe sedative ale sistemului nervos central. Dintre acestea, cele mai eficiente s-au dovedit barbituricele, în funcție de necesități putîndu-se folosi cele cu durată scurtă de acțiune (Ciclobarbital, Dormital) sau cele cu acțiune mai îndelungată (Fenobarbital). În cazul în care bolnavul își desfășoară activitatea profesională, atunci doza zilnică (de 0,10 sau 0,20 g) trebuie repartizată în 3—4 prize, la un interval de 3—4 ore, astfel încît să nu incomodeze activitatea. Pentru combaterea insomniilor se poate administra întreaga doză seara, cu 1—2 ore înainte de culcare.

Confuzia mintală, dezorientarea temporo-spațială și delirul constituie formele grave ale tulburărilor psihice, care impun modificarea posologiei și chiar renunțarea, pentru un timp sau definitivă, la acest tip de medicație.

În interpretarea corectă a acestor manifestări psihice postmedicamentoase trebuie avut în vedere, întotdeauna, faptul că sindromul par-

kinsonian evoluează pe un anumit teren, acestea putînd fi și expresia aterosclerozei cerebrale.

Mecanismul de producere a manifestărilor psihice care apar ca accidente terapeutice în cursul administrării de trihexifenidil este legat de capacitatea stimulantă centrală a substanței. Stimularea activității corticale — utilă în anumite limite — este dăunătoare cînd este exagerată, ceea ce obligă la luarea măsurilor de prevenire sau diminuare a acestui efect. Cu toate că, la prima vedere, pare exagerată recomandarea asocierii obligatorii a unui sedativ la medicația antiparkinsoniană, aceasta merită să rețină atenția cel puțin în unele cazuri. Acest punct de vedere este încă de actualitate în situațiile în care trihexifenidilul se asociază cu amfetamina, în vederea suprimării crizelor oculogire și a îmbunătățirii stării generale a bolnavului. Introducerea substanței l-DOPA în arsenalul terapeutic antiparkinsonian a redus importanța acestei asocieri.

Țiuiturile în urechi pot fi destul de supărătoare și sînt greu suportate de bolnav, care, pentru acest motiv, este tentat să renunțe la acest medicament. Produse prin acțiunea trihexifenidilului asupra componentei acustice a nervului acusticovestibular, ca și asupra aparatului Corti, acestea pot diminua în mare măsură prin administrarea unor sedative corticale.

Amețelile — expresie a acțiunii excitante corticale, pe de o parte, și a componentei vestibulare a perechii a VIII-a de nervi cranieni și a aparatului cohlear, pe de altă parte — evoluează în general paralel cu celelalte manifestări psihice. Avînd un mecanism comun de producere — acțiunea excitantă centrală —, amețelile și țiuiturile sînt influențate, la rîndul lor, de substanțele sedative centrale.

Anhidroza — scăderea importantă a secreției glandelor sudoripare — este rar întîlnită, comparativ cu același efect determinat de atropină, de exemplu, dat fiind acțiunea parasimpaticolitică redusă a substanței. Glandele sudoripare avînd inervație simpatică, dar colinergică, se află sub control parasimpatic, ceea ce face ca, după administrarea prelungită de trihexifenidil, să diminueze sensibil secreția sudorală, iar pielea să apară uscată uneori. Ca urmare a reducerii termolizei, prin scăderea cantității de căldură eliminată prin transpirație, temperatura corpului marchează creșteri de cîteva linii pînă la 1—1°,5. După întreruperea administrării substanței, temperatura se normalizează la foarte scurt timp

(trihexifenidilul eliminîndu-se complet în 8—12 ore), ceea ce ușurează mult interpretarea ascensiunii termice la un bolnav aflat sub tratament antiparkinsonian.

*

Cu toate că arsenalul terapeutic antiparkinsonian s-a îmbogățit mult, în special cu l-DOPA, trihexifenidilul rămîne încă un medicament de bază în tratamentul bolii Parkinson și al diferitelor forme clinice de sindrom parkinsonian de etiologie cunoscută.

l-DOPA

Constatarea unor concentrații scăzute de dioxifenilalanină (DOPA) în corpii striați la bolnavii parkinsonieni, pe de o parte, și readucerea la normal a acestor concentrații prin administrarea acestui aminoacid la bolnavii care au urmat tratament cu substanțe care induc depleția de dopamină în corpii striați (reserpina, derivații de fenotiazină etc.) au constituit faptele experimentale care au stat la baza introducerii în arsenalul terapeutic antiparkinsonian a substanței l-DOPA.

Cercetările efectuate în vederea stabilirii valorii terapeutice a dopaminei — mediatorul sinaptic specific pentru corpii striați — au rămas fără rezultat, deoarece substanța nu are capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică. În consecință, s-a folosit precursorul său imediat — DOPA —, a cărui eficacitate, pe planurile experimental și clinic, s-a dovedit superioară tuturor celorlalte substanțe utilizate pînă în prezent în tratamentul sindromului parkinsonian. Într-adevăr, rezultate favorabile în 50 pînă la 75% din cazuri nu se obțin cu nici o altă medicație antiparkinsoniană. Akinezia, bradikinezia și rigiditatea sînt manifestările clinice influențate net de tratamentul cu DOPA, în timp ce tremorul și hipersalivația sînt foarte puțin sau chiar de loc influențate.

Deoarece produsul racemic al acidului dihidroxifenilalanina (d-l-DOPA), ca și cel dextrogir (d-DOPA) s-au dovedit mai toxice, în terapeutică a fost introdus numai izomerul levogir, l-DOPA fiind singurul preparat din această clasă folosit în arsenalul antiparkinsonian. De acest tip de medicație beneficiază parkinsonismul idiopatic (boala Parkinson) și parkinsonismul postencefalitic, celelalte forme (aterosclerotic, luetic, toxic, după hemoragii cerebrale) rămînînd neinfluențate de acest tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele mari, de ordinul a 1—6 g/zi, pe de o parte, și durata lungă a tratamentului, pe de altă parte, constituie principalii factori responsabili de numărul mare de efecte adverse pe care le induce l-DOPA. Dacă cel de-al doilea factor nu poate fi influențat (cel puțin la nivelul actual al cunoștințelor noastre), tratamentul trebuind să fie urmat practic toată viața, în schimb, posologia zilnică a putut fi redusă prin diferite artificii farmacodinamice. Astfel, diferiți inhibitori ai decarboxilazei au capacitatea de a diminua decarboxilarea substanței DOPA în periferie, fără să afecteze însă transformarea sa în dopamină la nivelul encefalului, fapt ce permite pătrunderea în nucleii cenușii centrali a unor cantități crescute de DOPA. DOPA-decarboxilaza s-a dovedit capabilă, atunci cînd este administrată concomitent cu l-DOPA, să reducă dozele necesare din această substanță de la 4—6 g/zi la 1 și chiar 0,5 g/zi, ca urmare a acumulării de DOPA în sistemul nervos central. Totuși, datorită unor dificultăți de ordin tehnic, această asociere nu a intrat în uzul terapeutic curent, în prezent folosindu-se aproape exclusiv DOPA.

Dintre cele mai importante efecte adverse pe care le induce l-DOPA menționăm tulburările digestive, cardiovasculare, neuropsihice, respiratorii, hematologice, hepatice și tulburările funcționale renale.

Tulburările digestive sînt printre primele efecte nedorite care apar în cea mai mare parte din cazuri, la scurt timp de la instituirea terapiei cu l-DOPA, ele constînd în *scăderea apetitului*, care poate evolua pînă la *anorexie*, *grețuri*, *vărsături* (apoase sau alimentare).

Mecanismul de producere este de tip iritativ, substanța respectivă exercitînd acțiune iritantă asupra mucoasei gastroduodenale.

Faptul că grețurile și vărsăturile apar și după administrarea de l-DOPA pe cale parenterală —, de exemplu după injectarea de 50—150 mg intravenos —, pledează în favoarea și a unei componente centrale în producerea manifestărilor digestive, și anume o acțiune iritantă asupra centrului vomei din bulb. O dovadă în acest sens o constituie reducerea importantă a grețurilor și a vărsăturilor produse de l-DOPA prin asocierea acesteia cu substanțe sedative ale centrului bulbar al vomei (proclorperazină = Stemetil, Emetiral ; metoclopramidă = Primperan).

În plus, în explicarea manifestărilor digestive mai intervine și scăderea rolului fiziologic al funcțiilor secretorii și motorii digestive, exercitată de 5-hidroxitriptamină, ca urmare a blocării reacției de transfor-

mare a 5-hidroxitriptofanului în 5-hidroxitriptamină, consecință a inhibării decarboxilazei pe care o exercită l-DOPA.

Probabil că incidența mare a manifestărilor digestive a constituit una din cauzele care au condus la recomandarea creșterii progresive a dozelor zilnice, astfel încît abia după cîteva săptămini să se ajungă la doza terapeutică. În acest sens, schema terapeutică unanim acceptată constă în administarea unei cantități de 0,5 g l-DOPA/zi, după care este crescută săptămînal cu cîte 0,5 g, 3—6—8 g fiind considerate ca alcătuind doza terapeutică, care trebuie administrată timp îndelungat.

Repartizarea dozei zilnice în mai multe prize, luate după-masă sau după ingerarea de lapte, reduce mult acțiunea iritantă pe care o exercită l-DOPA, ceea ce contribuie la creșterea toleranței digestive a acestei valoroase substanțe antiparkinsoniene.

Pe măsura continuării tratamentului, tulburările digestive scad în intensitate și apoi dispar, bolnavii putînd suporta cu multă ușurință doze de 6—8 g/zi.

Manifestările cardiovasculare apar mai tîrziu decît cele digestive (precedentele însă, spre deosebire de acestea din urmă, au o intensitate mai mare și pot impune modificarea posologiei și, în unele cazuri, chiar renunțarea la acest tip de medicație). Dintre acestea, cele mai importante sînt hipotensiunea, în special ortostatică, tahicardia, aritmia extrasistolică.

Scăderea presiunii sanguine, constatată la aproximativ jumătate dintre bolnavii care urmează tratament cronic cu l-DOPA, interesează în special presiunea sistolică și numai într-o mică măsură pe cea diastolică. Este posibil ca scăderea tensională sub influența acestei medicații să fie mai frecventă, însă să nu fie întotdeauna sesizată. Pentru corecta sa interpretare trebuie avute în vedere valorile tensionale anterioare, cu care trebuie comparate cele observate în timpul tratamentului. Aceasta cu atît mai mult, cu cît sindromul parkinsonian, indiferent de etiologie, apare de regulă la persoanele trecute de 50 de ani, care au ateroscleroză cu creșteri ale presiunii sanguine (hipertensiune de tip sistolic).

În cele mai multe cazuri, hipotensiunea se constată la trecerea din poziția clinostatică în cea ortostatică, ceea ce presupune tulburarea mecanismelor vasomotorii care asigură homeostazia tensională în diferite condiții hemodinamice.

Mecanismul de producere a scăderii presiunii sanguine în timpul tratamentului cu l-DOPA este de tip vegetativ, și anume interferența

Scanned with OKEN Scanner

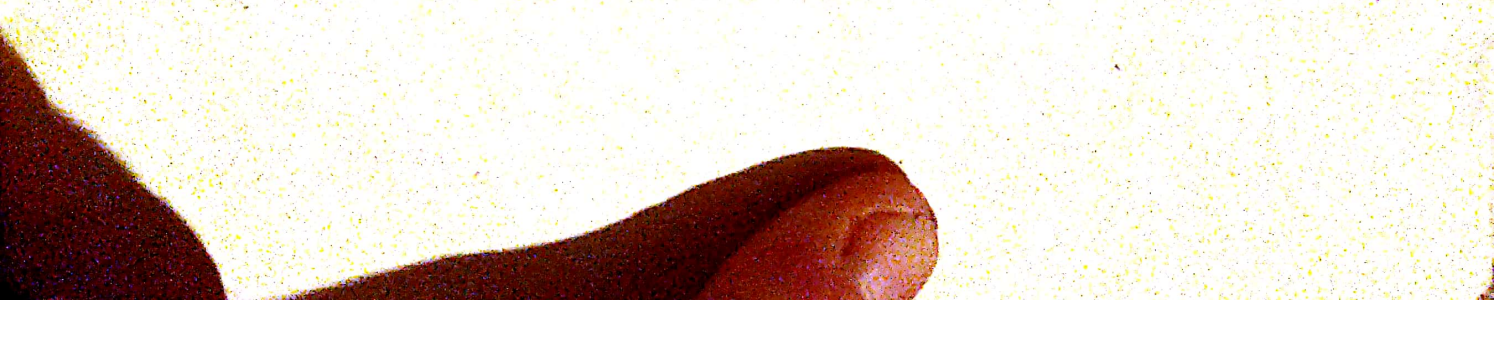
metabolismului mediatorilor chimici ai sistemului simpatic (adrenalina, noradrenalina) și, în mică măsură asupra 5-hidroxitriptaminei (serotonina). Este vorba de capacitatea substanței de inhibare nespecifică a decarboxilazei (redusă, dar prezentă) și, mai ales, de potențare a acțiunii inhibitorii a DOPA-decarboxilazei. Această din urmă acțiune trebuie avută în vedere în toate cazurile în care, la tratamentul cu l-DOPA, se asociază și alte medicamente înzestrate cu acțiune anti-DOPA-decarboxilazică. Este cazul reserpinei (frecvent folosită în tratamentul complex al bolnavilor cu sindrom parkinsonian de origine aterosclerotică sau la parkinsonieni hipertensivi), derivaților de fenotiazină (clorpromazina fiind destul de mult utilizată la această categorie de bolnavi), inhibitorilor monoaminooxidazei (IMAO) etc.

Din acest punct de vedere, l-DOPA se aseamănă cu substanțele tiazidice (hidroclorotiazida=Nefrix ; tiabutazida=Ufrix), a căror acțiune antihipertensivă proprie este minimă, însă potențează net efectul celorlalte antihipertensive folosite curent în practica medicală (reserpina, ganglioplegicele, guanetidina, hidrazinoftalazinele).

Inhibarea DOPA-decarboxilazei, enzima care catalizează transformarea dioxifenilalaninei (DOPA) în dopamină, are drept consecință diminuarea sintezei de adrenalină și noradrenalină. Blocarea sintezei dopaminei, precursorul imediat al noradrenalinei, se traduce prin scăderea depozitelor de noradrenalină din sistemul nervos — din creier și din sînt mult reduse în comparație cu cele exrcitate de adevărații mediatori chimici simpatici are ca urmare scăderea sau pierderea controlului simpatic asupra musculaturii netede vasculare, cu scăderea corespunzătoare a tonusului vascular.

De altfel, pentru acest tip de acțiune a fost introdusă în arsenalul terapeutic antihipertensiv metil-DOPA, substanță care, ca fals precursor, realizează un fals mediator chimic simpatic (metil-noradrenalină, în loc de noradrenalină) și ale cărei acțiuni vasoconstrictoare și hipertensivă sînt mult reduse în comparație cu cele exercitate de adevărații mediatori chimici ai sistemului simpatic.

Scăpată de sub controlul tonic simpatic sau în condițiile diminuării acestui control, musculatura netedă a vaselor se relaxează, ceea ce are ca urmare acumularea sîngelui în părțile declive, aceasta constatîndu-se, mai ales, la schimbarea bruscă a poziției, în trecerea de la clino- la ortostatism.



Scanned with OKEN Scanner

Eludarea acestui tip de efect secundar nedorit produs de l-DOPA poate fi relativ ușor de realizat, evitînd trecerea bruscă de la poziția de decubit la ortostatism, eforturile fizice susținute și mișcările bruște.

Tahicardia, întîlnită la unii bolnavi care urmează tratamentul cu l-DOPA, este rareori supărătoare prin ea însăși ; poate însă precipita instalarea unei decompensări cardiace la bolnavii cu o suferință cardiacă preexistentă.

Creșterea frecvenței cardiace recunoaște ca mecanism de producere creșterea concentrației sanguine a mediatorilor chimici simpatici, care au o acțiune cronotrop-pozitivă. În favoarea acestui punct de vedere pledează raritatea sau lipsa tahicardiei la bolnavii care primesc, pe lîngă l-DOPA, și substanțe inhibitoare ale DOPA-decarboxilazei (reserpină, antidepresive, derivați de fenotiazină), care reduc depozitele de noradrenalină din periferie.

Extrasistolele, de cele mai multe ori cu punct de plecare musculatura atrială, sînt întîlnite în condiții asemănătoare cu cele care produc tahicardia. Bătăile premature sînt percepute de bolnav ca o senzație de oprire a inimii, senzație de „fîlfîială" precordială, jenă sau apăsare precordială sau, cînd sînt mai frecvente, ca palpitații cu ritm rapid.

În mecanismul de producere a aritmiei extrasistolice se consideră că este implicată acțiunea batmotrop-pozitivă pe care o exercită excesul de mediatori chimici ai sistemului simpatic, creșterea excitabilității musculaturii atriale traducîndu-se prin apariția unor focare ectopice, care pot induce contracții cardiace suplimentare.

Lipsite de gravitate, extrasistolele în general dispar după cîteva zile sau săptămîni, fără ca să fie nevoie de modificarea posologiei sau a schemei terapeutice.

În interpretarea corectă a aritmiei extrasistolice care apare în timpul tratamentului cu l-DOPA trebuie însă avută în vedere și posibilitatea ca aceasta să fie expresia miocardosclerozei, apariția în timpul administrării de l-DOPA fiind doar o coincidență.

Accidentele cardiovasculare pe care le produce l-DOPA sînt rezultanta acțiunii substanței asupra metabolismului mediatorilor chimici simpatici. În cazul în care predomină acțiunea inhibitoare asupra decarboxilazei, ca manifestare clinică dominantă apare hipotensiunea ortostatică, iar cînd această acțiune este minimă, apar tahicardie și/sau aritmie extrasistolică.

Manifestările psihice sînt relativ frecvent întîlnite în tratamentele de

lungă durată cu l-DOPA, modalitate terapeutică folosită în sindromul parkinsonian. Acestea sînt reprezentate de insomnie, halucinații nocturne, stări confuzionale și sindroame hipomaniacale.

Insomniile apar cu cea mai mare incidență la începutul tratamentului și se atenuează și chiar dispar ulterior, chiar în condițiile continuării administrării de l-DOPA. În general, ele sînt lipsite de gravitate și, în cazul în care nu au tendință spontană la retrocedare, se poate recurge la asocierea de substanțe hipnotice, preferabil din clasa barbituricelor. În acest sens se pot folosi, cu rezultate bune : Fenobarbitalul, în doză de 0,10 g, Ciclobarbitalul sau Dormitalul, cîte 0,20 g, seara, la culcare.

Mecanismul de producere a insomniilor este corelat cu creșterea cantității de adrenalină, pe care o realizează administrarea de l-DOPA în doze mari. Intervenția pe care o exercită l-DOPA în procesul de biosinteză a catecolaminelor se realizează schematic astfel :

DOPA endogenă ↘
l-DOPA exogenă ↗ Dopamină → Noradrenalină → Adrenalină

Adrenalina are, pe lîngă acțiunile sale periferice (cardiovasculare — hipertensiune arterială, tahicardie — și metabolice — hiperglicemiantă etc.), și o acțiune excitantă centrală (de intensitate mai mică, comparativ cu celelalte substanțe simpaticomimetice — efedrina, de exemplu). În condițiile tratamentului cu l-DOPA, cantitatea de adrenalină endogenă este mult mai mare decît în afara administrării acestei substanțe, ceea ce are ca urmare și creșterea intensității acțiunii sale stimulante asupra sistemului nervos central ; această acțiune se manifestă prin întîrzierea instalării somnului, scăderea duratei acestuia sau prin imposibilitate de a mai adormi după trezirea din somn.

În general, acest efect nedorit al tratamentului cu l-DOPA este mai frecvent la persoanele la care și în mod normal predomină tonusul sistemului simpatic, administrarea de l-DOPA realizînd, la acestea, un sindrom de hipersimpaticotonie.

Pentru a împiedica instalarea insomniilor sau pentru a le contracara, este recomandabil să se evite administrarea concomitentă cu l-DOPA a substanțelor care influențează metabolismul catecolaminelor. În acest sens, este contraindicată folosirea :

— inhibitorilor monoaminooxidazei (care exercită acțiune de potențare prin prelungirea în timp a acțiunii adrenalinei) ;

Scanned with OKEN Scanner

— substanțelor simpaticomimetice (care cresc intensitatea tuturor efectelor mediatorilor chimici) ;

— substanțelor ganglioplegice (care, împiedicînd transmiterea influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare vegetative, potențează în timp și în intensitate acțiunea adrenalinei și a noradrenalinei).

Stările confuzionale, halucinațiile nocturne, sindroamele hipomaniacale, fără a avea o explicație convingătoare, par să fie corelate, pe de o parte, cu excesul de catecolamine la nivelul sistemului nervos central și, pe de altă parte, cu excesul de 5-hidroxitriptamină (serotonină) la același nivel.

Administrarea de substanțe sedative ale sistemului nervos central, în special a tranchilizantelor (Meprobamat, Hidroxizin, Clordiazepoxid, Diazepam), permite evitarea apariției acestui tip de accident terapeutic și chiar diminuarea lui, cînd substanțele tranchilizante se administrează după ce a apărut ; cu toate că barbituricele sînt, din punct de vedere teoretic, superioare în aceste cazuri, în practică nu pot fi folosite curent, deoarece, prin starea de somnolență pe care o produc, împiedică desfășurarea normală a activității profesionale zilnice. Acest impediment este cu atît mai important, cu cît tratamentul antiparkinsonian trebuie administrat toată viața.

Trebuie menționat însă și faptul că, în unele cazuri de sindroame depresive, l-DOPA a dat rezultate bune, readucînd la normal tonusul psihic al bolnavului.

Manifestările neurologice sînt dintre cele mai grave accidente terapeutice pe care le induce l-DOPA ; ele constau în tulburări atît ale mișcărilor voluntare, cît și ale celor involuntare.

Tulburările de coordonare ale mișcărilor voluntare, care apar ca expresie a tulburării tonusului pe grupele musculare agoniste și antagoniste, sînt relativ frecvent întîlnite în cursul tratamentelor de lungă durată cu l-DOPA.

Mișcările involuntare, care apar cu diferite forme de manifestare — *stereotipii* (repetarea în timp a unor mișcări de același tip), *mișcări coreoatetozice, mișcări rotatorii* (ale capului, piciorului etc.), diferite *grimase, diskinezii faciale blefarospasm* —, constituie, poate, cele mai importante efecte nedorite ale acestui tip de medicație. Importanța lor este atît de ordin teoretic, permițînd anumite ipoteze patogenice referitoare la mecanismul de producere a mișcărilor coreice, cît și de ordin practic, de-

oarece apariția lor poate impune modificarea posologiei și, în anumite cazuri, chiar renunțarea la această valoroasă substanță antiparkinsoniană.

Astfel, apariția mișcărilor coreice concomitent cu ameliorarea manifestărilor clinice parkinsoniene, pe de o parte, și atenuarea, chiar pînă la suprimare, a mișcărilor coreice prin substanțe capabile să exagereze mișcările extrapiramidale de tip parkinsonian, pe de altă parte, pledează în favoarea existenței unui antagonism între coree și sindromul parkinsonian.

Pe plan practic, apariția mișcărilor involuntare în cursul tratamentului cu l-DOPA impune mult discernămînt în aprecierea oportunității continuării administrării substanței sau în ceea ce privește modificarea schemei terapeutice antiparkinsoniene.

Mecanismul de producere a mișcărilor involuntare este, foarte probabil, legat de modificarea echilibrului funcțional al celor două sisteme — colinergic și dopaminergic — care coordonează activitatea sistemului palido-nigric. Administrarea de l-DOPA are ca efect predominanța componentei dopaminergice asupra celei colinergice. Dacă această acțiune constituie motivul pentru care l-DOPA a fost introdusă în arsenalul antiparkinsonian (sindromul parkinsonian caracterizîndu-se prin scăderea activității dopaminergice la nivel nigro-palidal), în schimb, tot prin același mecanism, substanța poate produce diferite mișcări involuntare, ca urmare a exagerării activității dopaminergice. Este vorba, foarte probabil, de anumite structuri extrapiramidale care sînt afectate de excesul de l-DOPA, și anume neostriatul (putamenul și nucleul caudat). De asemenea, este posibil ca apariția mișcărilor involuntare de tip coreic să fie, cel puțin în parte, expresia clinică a interesării talamusului (coreea substriată), a tracturilor rubrotalamice și a nucleului roșu. Această explicație este plauzibilă, dacă luăm în considerație următoarele :

— tulburările neurologice apar în general la doze mari, de peste 4—6 g/zi ;

— piridoxina, capabilă să neutralizeze efectul farmacodinamic al substanței l-DOPA, diminuează, pînă la dispariție, mișcările involuntare care apar ca efecte nedorite în cursul acestui tratament ;

— asocierea la l-DOPA a unei (unor) substanțe cu acțiune anticolinergică sau parasimpaticolitică scade mult intensitatea mișcărilor involuntare.

În vederea evitării apariției tulburărilor neurologice în cursul terapiei îndelungate cu l-DOPA, este recomandabil să se respecte indicațiile

Scanned with OKEN Scanner

privind creșterea progresivă a dozelor, astfel încît, abia după 4—6 săptămîni de la începerea tratamentului, să se ajungă la doza terapeutică (6—8 g/zi).

În cazul în care, cu toate aceste precauții, apar mișcări involuntare, se indică reducerea dozelor pentru o perioadă de cîteva săptămîni sau chiar suprimarea acestui tip de medicație ; la reluarea tratamentului, în general, mișcările involuntare nu mai apar sau scad progresiv în intensitate. Dacă nu sînt influențate prin modificarea posologiei, atunci trebuie renunțat la această medicație pentru o perioadă de 6—8 luni și chiar mai mult, iar reluarea tratamentului să se efectueze cu prudență.

Manifestările hematologice apar foarte rar și numai în situații excepționale sînt de gravitate mare. Ele interesează atît seria albă, cît și seria roșie.

Leucopenia este întîlnită relativ frecvent în timpul tratamentelor cu l-DOPA, dar, fiind puțin importantă, este rar sesizată și numai în puține cazuri este corelată cu administrarea acestei substanțe. Uneori, scăderea numărului de elemente albe poate fi atît de marcată, încît se ajunge la *agranulocitoză*. În această situație, pe lîngă suprimarea definitivă a administrării acestei substanțe, trebuie să se instituie corticoterapia, antibioterapia și să se administreze sînge (în scop substitutiv).

Mecanismul de producere a leucopeniei și a agranulocitozei este de tip toxic, l-DOPA exercitînd o acțiune toxică asupra elementelor seriei granulocitare. Inhibarea granulocitopoiezei are ca rezultat scăderea, pînă la dispariție, a elementelor adulte din periferie.

Anemia este un accident terapeutic rar întîlnit în practică, fără repercusiuni grave asupra organismului. Lipsa de gravitate, pe de o parte, și raritatea acestui tip de efect secundar nedorit, pe de altă parte, constituie elementele care explică lipsa unui studiu asupra mecanismului de producere a anemiei. Cu toate acestea, datele bioumorale ale acestor bolnavi definesc drept hemolitic tipul acestei anemii (hiperbilirubinemie predominant indirectă, hipersideremie etc.).

Analiza retrospectivă a cazurilor de anemie constatată la persoanele care au urmat tratament cu l-DOPA sugerează intervenția unui mecanism enzimatic în producerea hemolizei. Cu toate că, retrospectiv, este greu de făcut aprecieri patogenice corecte, este totuși posibil ca anemia hemolitică să apară la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază sau la cele cu o activitate scăzută a acestei enzime. Pe măsură ce tratamentul cu l-DOPA se va generaliza și vor apărea noi efecte secun-

Scanned with OKEN Scanner

dare nedorite sau numărul acestora va crește, atunci va fi posibilă elucidarea mecanismului de producere a anemiei hemolitice. În aceste condiții se va putea stabili dacă l-DOPA trebuie introdusă pe lista substanțelor cu acțiune hemolitică prin mecanism enzimatic, de aici decurgînd și consecințe de ordin terapeutic.

Tulburările respiratorii sînt întîlnite în mod excepțional în practică, ele constînd în tulburări ale ritmului respirator, în general tranzitorii și, care fiind de scurtă durată, sînt lipsite de gravitate.

Este vorba de tulburarea sincronismului activității contractile a mușchilor respiratori : diafragmul, pe de o parte, și mușchii intercostali și respiratori accesorii, pe de altă parte. Cercetările experimentale au evidențiat lipsa de afectare a centrilor respiratori, ceea ce permite interpretarea acestui tip de accident medicamentos ca fiind expresia tulburării coordonării mișcărilor voluntare.

Tulburările funcționale hepatice au fost constatate, uneori, în cursul tratamentelor de lungă durată. În general, ele nu au expresie clinică subiectivă sau obiectivă, fiind remarcate cu ocazia efectuării diferitelor explorări biochimice. Astfel, se pot întîlni creșterea activității transaminazice a serului, în special pe seama transaminazei glutamic-piruvice, creșterea activității fosfatazei alcaline a serului și hiperbilirubinemie. Întrucît nu s-au efectuat studii sistematice asupra semnificației acestor modificări bioumorale, este greu să se poată formula aprecieri cu valoare de generalizare asupra hepatotoxicității determinate de l-DOPA. Pînă la elucidarea acestui aspect, este bine să se utilizeze cu prudență l-DOPA la bolnavii cu hepatopatii cronice agresive, la cirotici și, în general, la cei cu insuficiență hepatică gravă.

Modificările funcționale renale au fost semnalate de unii autori la un interval de 6—8 luni de la instituirea terapiei cu l-DOPA. Ele nu au expresie clinică, fiind, ca și tulburările funcționale hepatice, constatate cu ocazia efectuării examenelor de urină. Astfel, s-au constatat : *glicozurie*, *albuminurie* și, în rare cazuri, *acetonurie*. Fără a exista date suficiente care să permită concluzii definitive asupra mecanismului de producere a glicozuriei și albuminuriei, se poate considera că este vorba de acțiunea iritativ-toxică a substanței asupra membranelor glomerulară și tubulară ale rinichiului. Astfel, creșterea permeabilității membranei glomerulare poate permite trecerea, în lumenul tubular, a unor proteine cu greutate moleculară mai mare decît a celor care traversează în mod normal această barieră ; afectarea tubulară se traduce prin imposibilitatea retroresorbției

Scanned with OKEN Scanner

acestor albumine, care apar astfel în urina definitivă. Glucoza, prin același mecanism tubular, nemaifiind resorbită în totalitate, se elimină în urină.

În ce privește acetonuria, aceasta nu a putut fi corect interpretată, cazurile citate fiind rare și scăpînd astfel unei analize amănunțite.

*

Achiziție terapeutică valoroasă, l-DOPA și-a cîștigat, la numai cîțiva ani de la apariția sa, un loc bine definit în tratamentul parkinsonismului idiopatic și al celui postencefalitic. Pentru valorificarea deplină a acțiunii antiparkinsoniene a acestei substanțe, trebuie avute întotdeauna în vedere și efectele adverse pe care le poate induce. Pentru eludarea acestora sau pentru reducerea lor la minimum, este recomandabil să se evite administrarea substanței la persoanele cu psihoze grave, la cele cu hiperkinezii asociate cu sindrom parkinsonian, la bolnavii cu insuficiență hepatică și renală grave. De asemenea, în același scop, se recomandă asocierea de l-DOPA cu inhibitori ai DOPA-decarboxilazei, asociere capabilă să reducă decarboxilarea DOPA în periferie, fără să influențeze transformarea acesteia în dopamină la nivelul encefalului, asigurînd astfel pătrunderea unor cantități crescute de DOPA în nucleii cenușii centrali. Administrarea de amantadină (substanță antivirotică), de substanțe anticolinergice sau parasimpaticolitice concomitent cu l-DOPA permite reducerea dozelor necesare, prin acțiunea de potențare pe care aceste substanțe o exercită asupra l-DOPA, realizînd scăderea activității componentei colinergice a sistemului colinergic-dopaminergic, cu consecința — creșterea acumulării de dopamină la nivelul locului niger.

AMANTADINA

Utilizată inițial în terapeutică pentru acțiunea sa antivirotică, în special pentru profilaxia îmbolnăvirilor cu virus gripal A 2, amantadina a fost introdusă ulterior în arsenalul terapeutic antiparkinsonian, ca urmare a unor constatări întîmplătoare privind ameliorarea subiectivă și obiectivă a unui bolnav parkinsonian care primea medicamentul în scop antivirotic.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea sistematică a acțiunii antiparkinsoniene a evidențiat faptul că circa $^2/_3$ dintre bolnavii care primesc amantadină obțin rezultate superioare celor obținute cu ajutorul medicației clasice și puțin inferioare celor realizate de l-DOPA. Metodele placebo și „dublu-anonimat" („dublu-orb") au scos în evidență faptul că substanța are acțiune atît asupra elementelor subiective, cît și a celor obiective, pe lîngă efectul euforizant creat de apariția unui nou medicament, în care bolnavii își pun multe speranțe.

Studii privind structura chimică a amantadinei în vederea stabilirii unei corelații structură-acțiune sau a unei corelații cu celelalte substanțe antiparkinsoniene au evidențiat lipsa oricărei asemănări cu restul substanțelor folosite în arsenalul terapeutic antiparkinsonian. Amantadina este, din punct de vedere chimic, o sare a unei amine primare cu o structură ciclică neobișnuită, cu 10 atomi de carbon. În ceea ce privește soarta sa în organism, se cunosc destul de puține lucruri ; cert este că, din cantitatea administrată pe cale orală, cea mai mare parte — mergînd pînă la 90—95% — se elimină prin urină, sub formă nemodificată în 24 de ore.

Mecanismul acțiunii antiparkinsoniene nu este încă elucidat. Se consideră, de unii autori, că el ar fi comun cu cel al acțiunii antivirotice.

Acțiunea antivirotică s-ar datora capacității amantadinei de a modifica membrana celulară, în sensul scăderii permeabilității sale, împiedicînd astfel pătrunderea virusului în celulă.

În sindroamele parkinsoniene, ca și în boala Parkinson, amantadina readuce la normal permeabilitatea și sensibilitatea celulelor nervoase, în special a celor de la nivel nigropalidal, la mediatorii chimici fiziologici.

Din contra, alți autori atribuie acțiunea antiparkinsoniană a amantadinei altui mecanism, și anume faptului că substanța ar influența metabolismul catecolaminelor sau transportul lor în creier. Merită de asemenea reținută părerea că acest mecanism nu exclude acțiunea de tip parasimpaticolitic (atropin-like) a amantadinei asupra structurilor neuronale colinergice, considerate hiperreactive în parkinsonism.

Rezultatele obținute de diferiți cercetători demonstrează că amantadina are acțiune asupra tuturor celor trei manifestări patologice obiective din parkinsonism ; în ceea ce privește însă componenta principală asupra căreia acționează substanța cel mai intens, părerile sînt împărțite. Totuși, cei mai mulți autori apreciază că tremorul și rigiditatea sînt net influențate, akinezia fiind puțin sau de loc modificată în urma tratamentului cu amantadină.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările experimentale efectuate pe animal, ca și cele din clinica umană, au scos în evidență toxicitatea redusă a substanței, ceea ce constituie un avantaj față de toate celelalte preparate antiparkinsoniene. În privința acțiunilor negative, unele sînt proprii amantadinei (manifestările digestive și retenția hidroelectrolitică), iar altele — cele mai importante — sînt comune cu ale celorlalte produse cu acțiune antiparkinsoniană de tip predominant parasimpaticolitic.

Dintre cele mai importante efecte adverse care grevează utilizarea terapeutică a substanței menționăm : tulburările digestive, manifestările neuropsihice și retenția hidrosalină.

Manifestările digestive sînt reduse ca intensitate și estimate ca apărînd la circa 1/3 dintre bolnavii care urmează acest tratament. Ele sînt semnalate, mai ales, la doze care depășesc 300 mg/zi, doze care însă nu sînt superioare din punctul de vedere al acțiunii antiparkinsoniene, dar scad toleranța digestivă.

Acestea se caracterizează prin *grețuri* și *vărsături*, care apar fie precoce — legate de primele administrări ale substanței —, fie tardiv, după zile sau săptămîni de la instituirea acestui tratament.

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este de tip iritativ, amantadina exercitînd o acțiune iritantă asupra mucoasei gastroduodenale ; repartizarea dozei zilnice în trei prize, administrate după-masă, scade intensitatea și frecvența greților și a vărsăturilor. Apariția lor tardivă în raport cu momentul începerii tratamentului sugerează însă și un alt factor, în afara celui iritativ digestiv. Este posibil ca substanța, o dată ajunsă în sînge și vehiculată în întreg organismul, să exercite o acțiune stimulantă asupra centrului bulbar al vomei ; în favoarea acestui punct de vedere pledează și faptul că aceste grețuri și vărsături sînt net influențate de medicația sedativă a centrului vomei : clorpromazina, metoclopramida — Primperan, proclorperazina — Emetiral, Stemetil.

Indiferent de mecanismul de producere, tulburările digestive diminuează și dispar spontan, în scurt timp de la întreruperea (definitivă sau temporară) a tratamentului cu amantadină, în general, după 1—3 zile. Poate că și aceste tulburări au stat la baza recomandării repartizării dozei zilnice în 2—3 prize, luate după-masă ; de asemenea, creșterea progresivă a dozelor începînd cu 100 mg/zi, ajungîndu-se după 5—7 zile la doza terapeutică (în medie de 300 mg/zi), scade pînă la dispariție incidența tulburărilor digestive. Dacă totuși acestea sînt supărătoare, se va

Scanned with OKEN Scanner

întrerupe pentru cîteva zile administrarea amantadinei și se va înlocui cu un alt agent antiparkinsonian.

Manifestările neuropsihice reprezintă cele mai importante și cele mai frecvente acțiuni adverse ale substanței; cu grade diferite de intensitate, ele apar la jumătate pînă la trei sferturi dintre bolnavii care urmează tratament cu amantadină în scop antiparkinsonian.

Astfel, la scurt timp de la instituirea administrării substanței, bolnavii se plîng de *insomnii, amețeli, irascibilitate,* care chiar dacă nu sînt grave, sînt supărătoare, incomodînd activitatea din timpul zilei și împiedicînd odihna din timpul nopții. Medicația sedativă a sistemului nervos central (tranchilizante, sedative, hipnotice), în doze moderate, poate contracara aceste tulburări. În alte cazuri pot apărea *mioclonii la adormire, tremurături ale extremităților, disartrie, ataxie și convulsii.* Părerile contradictorii ale diferiților autori în privința incidenței acestor ultime manifestări neurologice rezidă în modul diferit de administrare a amantadinei : în asociere cu substanțele antiparkinsoniene clasice sînt mult mai frecvente, pe cînd în tratamentele exclusive cu amantadină ele sînt reduse.

Reducerea dozelor zilnice sau suprimarea pentru un timp a tratamentului respectiv și înlocuirea cu o altă substanță — preferabil cu l-DOPA — constituie măsuri simple, capabile să ducă la îndepărtarea acestor tulburări neurologice.

În cazul folosirii dozelor mari, asociate cu substanțe cu acțiune de tip parasimpaticolitic, mai ales la persoane cu tulburări psihice în antecedente, pot apărea *halucinații vizuale sau auditive, agitație hipomaniacală, stări confuzionale onirice.* Prin gravitatea lor, aceste manifestări psihice care se pot ivi în cursul administrării amantadinei impun mult discernămînt și prudență în recomandarea acestui tip de medicație la bolnavii parkinsonieni cu tulburări psihice importante sau la cei cu antecedente psihice. Cu toată gravitatea lor, aceste tulburări dispar la cîteva zile de la întreruperea tratamentului cu amantadină. La nevoie, se poate face apel la medicația neuroleptică, clorpromazina, în doze puțin superioare celor folosite curent, ajutînd la scurtarea perioadei de revenire la normal a funcțiilor psihice.

Tulburările neuropsihice induse de amantadină și cele produse de medicația antiparkinsoniană clasică (și chiar de l-DOPA) avînd un mecanism comun de producere, asocierea acestor tipuri de substanțe duce la creșterea incidenței acestora. Din acest punct de vedere, dozele zil-

Scanned with OKEN Scanner

nice care depășesc 300 mg sînt nu numai nefolositoare (acțiunea antiparkinsoniană fiind aceeași cu a dozelor de 200—300 mg), dar chiar periculoase.

În cazul asocierii amantadinei cu una sau mai multe substanțe antiparkinsoniene clasice, doza de amantadină trebuie redusă la 100 mg/zi (s-au citat rezultate bune cu numai 50 mg/zi).

Retenția hidrosalină s-a constatat în cîteva cazuri care, însă, nefiind studiate sistematic, nu au permis concluzii valabile științific în privința mecanismului de producere. Astfel, în cursul tratamentului cu amantadină, la circa 2—3 săptămîni de la începerea administrării substanței, au apărut *edeme la membrele inferioare*, care au dispărut în cîteva zile de la suprimarea acestei terapii.

Cu toate că nu există date suficiente pentru o analiză retrospectivă a modului de producere a edemelor, totuși se poate deduce că retenția de apă se produce printr-un mecanism hormonal, foarte probabil legat de hormonul antidiuretic. Pentru aceasta pledează lipsa modificărilor electrolitice la bolnavii care urmează tratament cu amantadină și existența tulburărilor neurologice, care atestă existența unei acțiuni a substanței asupra diferitelor etaje ale sistemului nervos central.

Acțiunea stimulantă asupra hipotalamusului poate constitui cauza retenției hidrice, care, prin producerea în exces de hormon antidiuretic, favorizează resorbția unor mari cantități de apă la nivelul porțiunii terminale a tubului contort distal și al tubului colector. Se produce creșterea volemiei pentru scurtă vreme, deoarece apa trece repede din sectorul vascular în cel interstițial, unde este decelată fie la examenul obiectiv al bolnavului (apariția godeului), fie semnalată de creșterea în greutate, nejustificată printr-un mecanism anabolizant.

Cordul nu este afectat, el putînd face față cerințelor crescute de moment, deoarece, prin descărcarea catecolaminelor din depozite, crește forța de contracție a fibrei miocardice.

Experimental, pe animal, după o fază de stimulare a funcțiilor inotropă și tonotropă ale fibrei miocardice, urmează scăderea forței de contracție a cordului — fapt neobservat în practica terapeutică la om, nici chiar în cazul folosirii dozelor mari de amantadină (400—500 mg/zi) la persoane cu diferite suferințe cardiovasculare (ateroscleroză, hipertensiune arterială, miocardoscleroză etc.).

Incidența redusă și dispariția rapidă a edemelor după întreruperea tratamentului cu amantadină nu ridică probleme deosebite de ordin pro-

Scanned with OKEN Scanner

filactic sau curativ. Dacă totuși retenția hidrică este supărătoare, atunci se poate face apel la medicația diuretică de tip tiazidic (Nefrix, 50 mg/zi, timp de 2 zile ; Ufrix, 10 mg/zi) sau la furosemid (Furantril, Lasix, 40 mg/zi, timp de 2—3 zile).

Totuși, pentru aprecierea corectă a incidenței mecanismului de producere și a consecințelor retenției hidrice asupra economiei generale a organismului sînt necesare studii sistematice, aprofundate, pe un număr mare de cazuri ; astfel, rezultatele vor avea valoare interpretativă, ducînd la concluzii cu aplicabilitate practică.

Tulburările vizuale nu apar practic în cursul tratamentelor cu amantadină, nici în utilizare îndelungată. S-au citat cazuri de *înceţoşarea vederii*, care este puțin supărătoare și care nu incomodează pe bolnav în desfășurarea activității sale profesionale. Este posibil ca să nu fie vorba de modificări oculare de tip parasimpaticolitic (ca la medicația clasică antiparkinsoniană), ci de acțiunea excitantă asupra scoarței. Substanța este utilă din această cauză și la bolnavii cu glaucom, la care celelalte substanțe antiparkinsoniene clasice sînt contraindicate.

Tulburările urinare pot apărea, mai ales, la persoanele purtătoare ale unui adenom de prostată, la care în timpul tratamentului cu amantadină micțiunea devine dificilă, în special la începutul său. Bolnavii sînt nevoiți să facă apel la masa musculară abdominală pentru a forța apariția primului jet de urină, după care urina se elimină normal. Este foarte probabil un efect de tip atropinic : diminuarea tonicității musculaturii vezicale, care are de învins obstacolul realizat de adenomul periuretral.

*

Caracteristicile farmacodinamice ale amantadinei o recomandă ca o bună substanță antiparkinsoniană, situînd-o din punctul de vedere al efectului, între l-DOPA și medicația antiparkinsoniană clasică. Are avantaj față de l-DOPA în instalarea acțiunii : efectele terapeutice, subiective și obiective, apar mult mai precoce decît în cazul tratamentului cu l-DOPA. De aici, și recomandarea făcută de unii autori de a se începe tratamentul cu amantadină și a se continua cu l-DOPA sau, pentru scurtarea perioadei de latență, de a se începe cu asocierea amantadină-l-DOPA, după care se poate renunța la amantadină. Unii cercetători consideră chiar că răspunsul bun la amantadină este de bun augur, întrucît prevestește că bolnavul va beneficia de tratamentul cu l-DOPA.

Scanned with OKEN Scanner

Este important de semnalat marea variabilitate a răspunsului bolnavilor la tratamentul cu amantadină, atît în ceea ce privește acțiunea principală, antiparkinsoniană, cît și acțiunile adverse ale substanței. Poate aceasta este una dintre explicațiile controverselor, atît de mari, în aprecierile asupra valorii terapeutice și a toxicității amantadinei.

În vederea creșterii valorii terapeutice și a reducerii efectelor secundare nedorite ale amantadinei, este recomandabil să nu se depășească doza zilnică de 300 mg, iar la doza terapeutică că se ajungă progresiv, în 7—10 zile. De asemenea, asocierea cu alte tipuri de substanțe antiparkinsoniene (l-DOPA, medicația clasică, imipramina), pe lîngă efectul de potențare a acțiunii principale, scade mult incidența accidentelor terapeutice, ca urmare a reducerii dozelor necesare, în condițiile asocierii medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTISEPTICE INTESTINALE

DERIVAȚII HALOGENAȚI AI HIDROXICHINOLEINEI

Utilizați inițial pentru acțiunea lor dezinfectantă locală în afecțiunile cutante, ulterior derivații hidrogenați ai oxichinoleinei și-au lărgit sfera indicațiilor, fiind folosiți ca dezinfectante ale tubului digestiv, administrați de această dată pe cale orală.

Capul de serie al acestor derivați îl reprezintă 8-oxichinoleina (Chinosol), substanță înzestrată cu o puternică acțiune bactericidă (inhibă dezvoltarea bacteriilor și a ciupercilor în concentrații de 0,01—0,05% în 24 de ore). Efectul bactericid, pe de o parte, și lipsa acțiunii iritante, pe de alta, constituie particularitățile farmacodinamice ale substanței pentru care este utilizată în terapeutică în spălături ale mucoaselor (bucală, nazală, conjunctivală, în concentrații de 0,05—0,2%), pentru favorizarea cicatrizării plăgilor tegumentare, ca dezinfectant și dezodorizant al mucoasei bucale, ca și pentru conservarea diferitelor preparate farmaceutice și biologice (seruri, vaccinuri etc.).

Plecîndu-se de la structura de bază a oxichinoleinei s-a încercat ca, prin diferite substituiri chimice, să se obțină derivați cu acțiune bactericidă puternică și care să poată fi administrați pe cale orală. Dintre aceștia, cei mai valoroși s-au dovedit derivații halogenați, introducerea clorului și a iodului în molecula de bază conferind acesteia o acțiune antibacteriană superioară, fiind însă, în același timp, insolubili în apă; această proprietate fizică permite valorificarea efectului bactericid în tubul digestiv în afecțiunile infecțioase digestive, fără posibilitatea resorbției deci cu toxicitate generală scăzută. În plus, introducerea halogenului completează acțiunea antibacteriană a oxichinoleinei cu cea antiamibiană, ceea ce duce la creșterea valorii terapeutice a acestei clase de substanțe medicamentoase. Dintre halogeni, clorul, iodul și bromul s-au

Scanned with OKEN Scanner

dovedit cei mai utili pentru substituiri în molecula oxichinolinică, derivații clorați, iodați și bromați fiind singurii utilizați în terapeutică pentru acțiunea lor dezinfectantă a tubului digestiv. Din punct de vedere chimic, aceștia sînt :

Derivați monoiodați :

— Chiniofon-ul (acid 7-iod-8 hidroxichinolin-5 sulfonic)

— Vioform-ul (5-clor-7-iod-8 hidroxichinolină)

Derivați diiodați :

— Diiodhidroxichina (5,7 diiod-8 hidroxichinolină)

Derivați diclorați :

— Saprosan-ul (5,7 diclor-8 hidroxichinaldină)

Derivați dibromați :

— Intestopan-ul (5,7 dibrom-8-hidroxichinolină + 5,7 dibrom-8-benzoiloxichinaldină).

Toți acești derivați au, pe lîngă acțiunea bactericidă — pentru care au fost inițial folosiți ca dezinfectanți externi —, și o acțiune amibicidă și fungicidă. Pentru aceste acțiuni, derivații menționați au fost introduși în arsenalul terapeutic modern, fiind utili în multe situații patologice în care medicația clasică s-a dovedit insuficientă. Cunoașterea acțiunilor farmacodinamice și a particularităților toxice ale acestor substanțe este de un real folos, în vederea valorificării depline a proprietăților antimicrobiene, antiamibiene și antimicotice ale lor.

CHINIOFON-UL

(Yatren, Chinoxil, Dizentalina)

Sarea sodică a acidului iod-hidroxichinolin sulfonic, are o acțiune antiamibiană puternică, fiind activă împotriva formelor mobile și a chisturilor ; efectul său asupra trofozoiților amibieni este puțin inferior celui exercitat de emetină. Prezintă însă față de aceasta, dezavantajul că nu are nici o acțiune asupra hepatitei amibiene și nici asupra abceselor amibiene.

Mecanismul prin care Chiniofon-ul își exercită acțiunea antiamibiană nu este elucidat ; se consideră că halogenul din moleculă acționează asupra proteinelor parazitului, producînd iodoproteine lipsite de proprietăți biologice. Este posibil însă ca substanța să interfere sistemele enzimatice

esențiale ale parazitului, inactivarea acestora avînd ca rezultat distrugerea microorganismului.

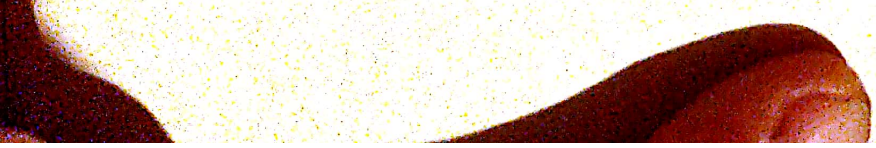
Valoarea sa terapeutică antiamibiană limitată numai la paraziții din intestin, fără să afecteze paraziții localizați în mucoasa intestinală, în ficat sau în alte țesuturi, se datorește imposibilității realizării concentrațiilor tisulare eficiente, ca urmare a resorbției foarte reduse a substanței. Pentru acest motiv, Chiniofon-ul este utilizat în tratamentul amibiazei intestinale cronice și pentru sterilizarea purtătorilor de paraziți.

Această acțiune a sa se datorește particularităților metabolice ale substanței ; după administrarea orală se absorb în intestin circa 10—13% din doza ingerată, realizîndu-se concentrații sanguine maxime după 2 ore. Eliminarea substanței care a intrat în circulația generală se face pe cale renală în aproximativ 12—15 ore, dispariția completă constatîndu-se după 36—48 de ore. Interesant pentru explicarea unor accidente terapeutice este faptul că, din cantitatea totală eliminată urinar, numai $^2/_3$ se găsesc sub formă nemodificată, restul suferind diferite modificări biochimice. Degradarea parțială a Chiniofon-ului permite desfacerea iodului din moleculă, acesta fiind captat de glanda tiroidă. (Examenele radioizotopice au permis recunoașterea acestei părți din iodul administrat sub formă de Chiniofon în tiroidă).

Însă cea mai mare parte a substanței administrată pe cale orală (mai mult de trei sferturi din cantitatea ingerată) se elimină prin scaun ca atare, exercitîndu-și acțiunea antiinfecțioasă în lumenul tubului digestiv.

Dintre acțiunile negative ale Chiniofon-ului, cele mai importante sînt tulburările digestive și, uneori, manifestările de iodism.

Tulburările digestive sînt relativ frecvente, dar numai rareori sînt atît de supărătoare, încît să impună modificarea posologiei sau întreruperea tratamentului. După administrarea orală bolnavii pot avea *grețuri, vărsături și diaree*. Acestea reprezintă exteriorizarea clinică a iritației pe care substanța o exercită asupra mucoasei gastrointestinale. Iritația asupra segmentelor proximale (stomac, duoden) se traduce pe plan clinic prin producerea de grețuri și vărsături, iar iritația porțiunilor distale ale tubului digestiv are ca urmare accelerarea tranzitului intestinal. În unele cazuri diareea poate fi atît de accentuată, încît să producă deshidratarea importantă a organismului. Dar în general, indiferent de intensitatea iritației digestive, aceste tulburări se atenuează și dispar în cîteva zile. Poate persista însă pruritul anal, consecință a acțiunii iritante pe care Chiniofon-ul o exercită asupra mucoasei anorectale.



Manifestările de iodism se constată, mai ales, la persoanele la care, fie preexistent, fie consecutiv amibiazei, există o iritație a mucoasei intenstinale care favorizează absorbția unor cantități mai mari de substanță activă (pînă la un sfert din doza administrată).

Hiperactivitate funcțională tiroidiană se constată, mai ales, în situațiile în care tratamentul cu Chiniofon se prelungește peste 10—12 zile și se utilizează doze mari (modalitate terapeutică curent folosită în amibiază); cantitățile de iod care se reține în organism se sumează și, depozitîndu-se în glanda tiroidă, produc hiperfuncția acesteia. Se pot produce astfel uneori tulburări mai mari decît cele determinate de afecțiunea pentru care s-a recomandat tratamentul cu iodoxichinoleină. De aci, prudența în administrare sau chiar contraindicarea acestui tip de medicație la bolnavii cu hipertiroidie. În condițiile actuale este posibilă înlocuirea acestor derivați cu alte substanțe lipsite de iod, chiar în tratamentul amibiazei intestinale.

Neîntîlnite la om, tulburări funcționale sau modificări histopatologice hepatice au fost constatate numai experimental, pe animal, după doze mult mai mari de Chiniofon decît cele utilizate la om.

Pentru reducerea incidenței și a intensității acțiunilor adverse Chiniofon-ul se folosește fie sub formă de tablete enterale, keratinizate, fie în asociere cu bicarbonatul de sodiu. În această ultimă modalitate de administrare, prin interacțiunea dintre acidul liber și bicarbonatul de sodiu se realizează solubilizarea completă a substanței active.

Doza zilnică este pentru adult de 0,75—1 g, repartizată preferabil în 3 prize, administrate după masă sau în timpul meselor. Pentru a evita iritația digestivă sau pentru a-i reduce intensitatea, este recomandabil să se crească progresiv doza cu cîte 0,25 g/zi, astfel încît la doza terapeutică să se ajungă după 3—5 zile. Durata unei cure este de 10—12 zile, putîndu-se repeta după un interval de 1—2 luni o nouă cură.

IODCLORHIDROXICHINA

(Cifoform, Vioform)

Folosită inițial ca înlocuitor al iodoformului (triiodmetan) pentru acțiunea sa dezinfectantă externă, iodclorhidroxichinoleina a fost introdusă ulterior în arsenalul terapeutic antiamibian, unde s-a dovedit superi-

Scanned with OKEN Scanner

oară Chiniofon-ului. Extinderea cercetărilor de la amibiaza intestinală la alte infecții digestive a evidențiat proprietăți farmacodinamice importante ale substanței ; astfel ea s-a dovedit activă și asupra multor infecții intestinale nespecifice, în disbacteriozele secundare antibioterapiei cu antibiotice cu spectru larg, în unele micoze intestinale. În prezent, iodclorhidroxichina este mult folosită în aceste ultime situații, fiind, cel puțin în țara noastră, mai frecvente disbacteriozele și micozele intestinale în comparație cu amibiaza intestinală.

Cu toate că este strîns înrudită chimic cu Chiniofon-ul, iodclorhidroxichina se deosebește de acesta prin :

— conținutul crescut în iod : 40%, față de 28% în cazul Chiniofon-ului ;

— realizarea unor concentrații sanguine de iod crescute, cu toate că, spre deosebire de precedenta substanță, este mult mai puțin solubilă, dar mai bogată în iod ;

— iritația digestivă pe care o produce este mai puternică, ceea ce face ca incidența și intensitatea tulburărilor digestive să fie mai crescute decît cele induse de Chiniofon.

Acțiunile adverse ale iodclorhidroxichinei sînt asemănătoare cu ale Chiniofon-ului, cu unele particularități însă.

Manifestările digestive sînt și mai frecvente și mai supărătoare decît cele determinate de substanța precedentă ; aceasta, ca urmare a faptului că iodclorhidroxichina prezintă o concentrație în iod de aproape două ori mai mare. Pe de altă parte însă, resorbția digestivă este mult mai mică, fapt care îi conferă superioritate față de Chiniofon, atît sub raport terapeutic, cît și toxicologic. Într-adevăr, acțiunile bactericidă și amibicidă sînt mai puternice, iar manifestările toxice generale sînt mai reduse.

Cantitatea de substanță absorbită prin mucoasa digestivă este de aproximativ 5% din doza administrată, restul eliminîndu-se prin scaun sub formă nemodificată.

Administrată oral, iodclorhidroxichina poate produce *grețuri, vărsături și diaree*, primele două fiind de mică importanță. La scăderea acțiunii iritante gastroduodenale a contribuit și forma de prezentare — comprimate enterosolubile —, care, prin eliberarea substanței active în jejun și ileon, evită contactul acesteia cu mucoasa stomacului și a duodenului. Realizarea unor concentrații intestinale mari este responsabilă de acțiunea iritantă asupra intestinului subțire și a colonului, respectiv de accelerarea tranzitului intestinal. Diareea poate fi uneori atît de supărătoare (scaune

Scanned with OKEN Scanner

foarte frecvente, dureroase, cu sînge etc.), încît să necesite suprimarea tratamentului pentru cîteva zile.

Administrarea preparatului după-masă sau în timpul meselor reduce în intensitate iritația digestivă, în special pe cea gastroduodenală.

În interpretarea corectă a tulburărilor digestive imputabile iodclorhidroxichinei trebuie să se țină seama, întotdeauna, de faptul că această medicație se administrează la bolnavi cu o suferință digestivă care, prin ea însăși, poate să producă vărsături și tranzit intestinal accelerat.

Administrarea substanței în clismă, atunci cînd se urmărește acțiunea asupra teritoriului rectosigmoidian, a fost urmată de rezultate diferite; unii autori au obținut rezultate foarte bune în condițiile unei toleranțe locale excelente, pe cînd alții au ajuns la concluzia contraindicării acestui mod de administrare a iodclorhidroxichinei. Cercetările experimentale și pe om au demonstrat că suspensia apoasă în concentrație de 1%, în condițiile unei posologii de 2 g (2 g substanță activă la 200 ml apă), este bine tolerată local și este urmată, după 4—5 administrări la interval de 2 zile, de rezultate terapeutice bune.

Pruritul anal este întîlnit mai frecvent după administrarea pe cale rectală a substanței și chiar în condițiile folosirii căii orale este mai des constatat decît după utilizarea Chiniofon-ului. După cîteva zile de la suprimarea tratamentului, pruritul dispare.

Tulburările funcționale trioidiene sînt cu puțin mai accentuate decît după tratamentul cu Chiniofon, foarte probabil datorită conținutului mai ridicat în iod. Aceasta, cu toate că cercetările experimentale, efectuate pe animal, au demonstrat că, după administrarea de iodclorhidroxichină marcată cu ^{131}I, practic toată cantitatea absorbită intestinal este eliminată ca atare, fără să sufere în organism vreo modificare biochimică. Dar această constatare, oarecum paradoxală, trebuie interpretată corect, ținînd seama de faptul că o parte din iodul din substanța administrată oral poate fi disociat din molecula organică încă înainte de absorbția sa intestinală, sau chiar la scurt timp după aceasta.

Manifestări de iodism se constată rar și numai la persoanele care au urmat tratament îndelungat cu iodclorhidroxichină, atunci cînd s-au folosit doze mari de substanță sau la bolnavii cu iritații cronice intestinale, care au permis astfel resorbții mai mari decît în mod normal (peste 5—10% din cantitatea administrată).

Substanța trebuie păstrată la întuneric, deoarece la lumină se inactivează.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea terapeutică a iodclorhidroxichinei în amibiaza intestinală necesită doze de ordinul a 0,75—1 g/zi, timp de 10—12 zile consecutiv, o nouă cură putîndu-se efectua după aproximativ două săptămîni. În tratamentul tricomonazei vaginale rezistente la medicația modernă (Metronidazol) se poate utiliza iodclorhidroxichina local, intravaginal, în asociere cu acid boric, acid lactic, stearat de zinc și lactoză, în instilații sau ovule vaginale. În enteropatiile cronice nespecifice, substanța s-a dovedit de un real folos pentru reechilibrarea florei microbiene, mai ales în asociere cu alte tipuri de substanțe.

MEXAFORM-UL

Asocierea iodclorhidroxichinei cu diferite substanțe antimicrobiene sau cu substanțe care acționează asupra secreției și motilității tubului digestiv a condus la obținerea unor rezultate încurajatoare, ceea ce a determinat prepararea pe cale industrială a unor astfel de asocieri. Dintre acestea, cele mai importante sînt cele care poartă denumirea de Mexaform și Mexase.

În compoziția Mexaformi-ului intră :

— *Iodclorhidroxichina* (Vioform), pentru acțiunea antiamibiană, antimicrobiană și antimicotică. Substanța protejează flora microbiană saprofită, avînd o acțiune de inhibare asupra dezvoltării florei parazite (levuri, amibe, *Trichomonas*, lamblii, stafilococi etc.) contribuind și astfel la readucerea la normal a echilibrului microbian intestinal. Explicația acestei acțiuni selective a iodclorhidroxichinei asupra diferiților germeni componenți ai florei intestinale constă în sensibilitatea crescută a germenilor patogeni la această substanță, în comparație cu flora saprofită, care este mai puțin sensibilă fiind interesată numai la doze mari și tratamente de lungă durată.

— *Fenantrolin-chinonă* (Entobex) — substanță care potențează acțiunile antimicrobiană și antiamibiană ale iodclorhidroxichinei. Este utilă această asociere în special în tratamentul amibiazei, deoarece acționează și asupra chisturilor de *Entamoeba disenteriae*.

— *Oxifenoniul* (Antrenil), care, datorită structurii sale chimice — bază cuaternară de amoniu — este înzestrat cu acțiune ganglioplegică moderată și parasimpaticolitică. Astfel, adăugarea oxifenoniului reduce

Scanned with OKEN Scanner

simțitor incidența și intensitatea iritației digestive pe care o produce iodclorhidroxichina, respectiv a greșurilor, vărsăturilor și diareei.

Asocierea medicamentoasă astfel realizată, se caracterizează printr-o crescută acțiune dezinfectantă intestinală (antiamibiană, antimicotică, antimicrobiană) și printr-o toleranță digestivă superioară. Totuși, fiind vorba de un medicament care se administrează pe perioade mai lungi, în care caz există riscul supradozării, este bine să se aibă totdeauna în vedere posibilitatea producerii unor accidente terapeutice imputabile fiecărei componente în parte. Astfel, Mexaform-ul, pe lîngă acțiunile negative ale iodclorhidroxichinei, poate fi responsabil și de apariția unor tulburări induse de oxifenoniu.

Ca urmare a efectului parasimpaticolitic, oxifenoniul produce :

— *întîrzierea tranzitului intestinal* — efect dorit și care contracarează diareea, produsă prin acțiunea iritativă pe care o are iodclorhidroxichina asupra mucoasei intestinale ;

— *scăderea secreției salivare*, cu senzația de uscăciune a mucoaselor bucală și faringiană ;

— *tulburări de vedere :* cele de acomodare și midriaza sînt efecte caracteristice tuturor substanțelor parasimpaticolitice și trebuie avute totdeauna în vedere, mai ales în tratamentele de lungă durată cu Mexaform. În general, midriaza și tulburările de vedere sînt puțin importante, însă creșterea presiunii intraoculare poate avea consecințe grave. Avînd în vedere că acest tratament se efectuează ambulatoriu, că este de lungă durată și că urmărirea bolnavilor se face la intervale variabile de timp, se impune mult discernămînt în recomandarea acestui preparat. Este prudent ca, la începutul tratamentului, să se cerceteze presiunea intraoculară prin palparea polului anterior al ochiului și chiar să se verifice periodic. În situațiile în care aceasta are tendință la creștere, tratamentul trebuie întrerupt și înlocuit Mexaform-ul cu alte preparate lipsite de acțiune parasimpaticolitică.

Tulburările cardiovasculare : tahicardia și hipotensiunea ortostatică pot deveni supărătoare, mai ales la persoanele în vîrstă cu ateroscleroză, la care mecanismele compensatoare vasomotorii nu mai funcționează normal, tendința de scădere a presiunii sanguine și de accelerare a frecvenței cardiace nemaiputînd fi compensate. Uneori, la schimbarea poziției, mai ales la ridicarea bruscă din pat, pot apărea manifestări de insuficiență circulatorie cerebrală acută : acufene, vedere încețoșată, lipotimie ; în cazul în care acest efect este supărător, se va întrerupe trata-

mentul pentru cîteva zile, după care se poate relua cu doze puțin inferioare celor inițiale.

Tulburările în sfera urogenitală : dificultăți la urinat, care pot merge pînă la retenția de urină, ca urmare a suprimării controlului tonic parasimpatic al musculaturii vezicale ; diminuarea potenței sexuale, mai ales în tratamentul de lungă durată.

Din cauza acțiunilor negative ale Mexaform-ului, în terapeutica infantilă se folosește numai asocierea iodclorhidroxichinei cu fenantrolin-chinona, fără oxifenoniu, preparatul comercial purtînd denumirea de Mexaform *P*. Dozele sînt de 10 ori mai mici decît pentru adulți, un comprimat conținînd :

	Adulți	*Copii*
Iodclorhidroxichină (Vioform)	200 mg, respectiv	20 mg
Fenantrolin-chinonă (Entobex)	20 mg, respectiv	2 mg
Oxifenoniu bromat (Antrenil)	2 mg	—

MEXASE

Utilizarea pe scară largă a Mexaform-ului a permis unele concluzii cu privire la valoarea terapeutică a asocierii medicamentoase : Vioform + Entobex + Antrenil. Lărgirea sferei indicațiilor terapeutice ale Mexaform-ului a făcut ca la principiile medicamentoase conținute în acest preparat să se mai adauge și altele, care să potențeze acțiunea acestora sau să o completeze. Astfel, s-a considerat necesară introducerea în formula preparatului a enzimelor proteolitice și a unor componente biliare, aceasta, deoarece aproape în toate cazurile enteropatiile cronice nespecifice și chiar unele dintre cele specifice (dizenteria amibiană, de exemplu) evoluează cu insuficiență secretorie pancreatică și biliară.

Proba timpului a trecut-o preparatul Mexase, care conține, pe lîngă iodclorhidroxichină, și fenantrolin-chinonă, și :

— pancreatină — complex enzimatic lipolitic, amilolitic și proteolitic ;

— bromelină — substanță cu puternică acțiune proteolitică ;

— acid dehidrocolic — în vederea substituirii deficientului de acizi biliari, constant întîlnit în patologia digestivă.

Compoziția complexă a preparatului permite, pe lîngă multiple acțiuni farmacodinamice (dezinfectantă, substitutivă enzimatică etc.), și reducerea intensității și a frecvenței acțiunilor negative ale substanțelor

active. Formula preparatului Mexase s-a dovedit capabilă să îndeplinească aceste două deziderate (creșterea eficacității și scăderea toxicității). Mexase se prezintă sub formă de drajeuri keratinizate care conțin :

Iodclorhidroxichină (Vioform)	100 mg
Fenantrolin-chinonă (Entobex)	10 mg
Pancreatină	150 mg
corespunzînd unei activități enzimatice de :	
Lipază	20 000 m U.I.
Tripsină	2 500 m U.I.
Chemotripsină	1 200 m U.I.
Amilază	5 × 10-6 m U.I.
Bromelină	50 mg
corespunzînd unei activități proteolitice echivalente cu 5 000 m U.I. Kunitz	
Acid dehidrocolic	100 mg

Administrat în doze care să nu depășească 4—6 drajeuri/zi, repartizate în 2—3 prize, de preferință în timpul meselor sau imediat după-masă, Mexase s-a dovedit un preparat de mare utilitate în patologia digestivă. Superioară Mexaform-ului din punctul de vedere al acțiunii terapeutice, poate predispune însă la resorbția unor cantități mai mari de iodclorhidroxichină, dacă se utilizează fără discernămînt.

DIIODHIDROXICHINA

(Diiodochin, Iodoxin)

Prezența a doi atomi de iod în molecula oxichinoleinei duce la creșterea concentrației substanței în iod (de la 40%, cît era la iodclorhidroxichină, la 62%) ceea ce, după unii autori, contribuie la creșterea valorii sale terapeutice antiamibiene, dar și la sporirea posibilităților de producere a iodismului. Substanța este foarte puțin solubilă în apă, ceea ce face ca mai puțin de 5% din cantitatea administrată să se absoarbă intestinal și să intre în circulația generală. Cu toată neînsemnătatea cantităților care se absorb, pot apărea importante tulburări, în special în activitatea funcțională a glandei tiroide, și manifestări de iodism.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările digestive de tip iritativ sînt asemănătoare ca frecvență, intensitate și mecanism de producere cu cele induse de ceilalți derivați iodați folosiți în scop dezinfectant intestinal.

În tratamentul amibiazei intestinale, situație în care se administrează doze relativ mari de substanță activă (1,75—2 g/zi) și timp îndelungat (cure a cîte 2—3 săptămîni, separate printr-un interval egal de pauză), există posibilitatea apariției mai frecvente a manifestărilor digestive. În celelalte cazuri în care se folosește diiodhidroxichina (lambliaza rezistentă la celelalte tratamente, dizenteria balantidiană, infecțiile cu trichomonas), dozele zilnice și durata tratamentului fiind mai mici, tulburările digestive sînt mai puțin importante sau chiar pot lipsi.

Hipertiroidia poate surveni mai frecvent decît în cazul celorlalți derivați iodați oxichinoleinici, dat fiind prelungirea tratamentului și concentrația mare în iod a diiodhidroxichinei. Cantități variabile de iod se eliberează din molecula organică și se depozitează în glanda tiroidă, stimulînd activitatea funcțională a acesteia. Avînd conținutul cel mai bogat în iod dintre toți derivații acestei clase de substanțe, este recomandabil să se evite administrarea diiodhidroxichinei la persoanele cu hipertiroidism. Se consideră că după 3—4 luni de tratament cu această substanță, un sfert dintre persoanele respective fac hipertiroidie sau gușă cu hipertiroidie. Interesant sub acest aspect apare și faptul că hipertiroidiile provocate sau agravate de administrarea derivaților iodochinoleinici au deseori o evoluție gravă, cu recidive. De aceea, acest tip de medicație trebuie folosit numai în cazurile în care bolnavii nu prezintă nici o suspiciune de hipertiroidie (de altfel, recomandarea este valabilă și pentru substanțele de contrast organoiodate folosite pentru opacifierea căilor biliare).

Manifestările de iodism pot apărea în cursul administrării diiodhidroxichinei, mai ales la persoanele purtătoare ale unei afecțiuni inflamatorii a mucoasei intestinale sau a colonului, care permite absorbția unor cantități mai mari de substanță decît la persoanele indemne de orice suferință digestivă. Pătrunderea în circulația generală a iodului se poate traduce pe plan clinic prin *cefalee, frisoane, ascensiune termică, dureri abdominale, prurit anal, diaree, vărsături, erupție cutanată*. Cu toate că sînt foarte zgomotoase și supărătoare pentru bolnav, aceste manifestări clinice sînt benigne, dispărînd în general spontan în cîteva zile de la întreruperea administrării substanței iodate. Totuși, sînt citate cazuri de dermatită exfoliativă — accident terapeutic grav — care, de cele mai multe ori,

Scanned with OKEN Scanner

are o evoluție letală. Dintre accidentele severe se mai menționează în literatura de specialitate *furunculoza generalizată*, expresie a toxicodermiei iodice.

Cu toate că experimental, s-au constatat alterări funcționale și modificări histopatologice hepatice, la om nu s-au semnalat astfel de accidente terapeutice nici după administrări prelungite de derivați iodați ai oxichinoleinei.

Manifestările de iodism nu necesită, în majoritatea cazurilor, măsuri terapeutice deosebite, deoarece reversibilitatea lor constituie regula. Ca măsură de prudență este recomandabil să se tatoneze toleranța bolnavilor la preparatul respectiv, prin administrarea inițială a unor doze mici de substanță activă ; după 3—5 zile, aceste doze vor fi crescute progresiv, pînă la atingerea dozei terapeutice, eficiente.

Aceleași măsuri de prevedere trebuie luate și în situațiile în care diiodhidroxichina — ca toți derivații iodați, de altfel — se administrează extern, în tratamentul local al plăgilor cutanate produse de bacterii sau de micoze. Prin soluția de continuitate se pot rezorbi cantități importante de iod, capabile să producă intoxicația medicamentoasă chiar în condițiile respectării posologiei.

DICLOROXICHINALDINA

(Saprosan, Siosteran, Sterosan, Clorchinaldol)

Derivat clorat al oxichinoleinei, dicloroxichinaldina este echivalentul diiodhidroxichinei, cu deosebirea că în loc de iod are clor și, în plus, posedă o grupare metil. Această diferență structurală minimă conferă dicloroxichinaldinei toleranță locală și generală superioară derivaților iodați folosiți ca dezinfectanți intestinali.

Valoarea terapeutică a substanței se datorește capacității sale antibacteriene, antimicotice și de inactivare a unor protozoare intestinale patogene. În privința acțiunii antimicrobiene, dicloroxichinaldina s-a dovedit eficace în infecțiile stafilococice, streptococice și în cele cu enterococi, ca și în infecțiile cu germeni care au devenit rezistenți la tratamentul antibiotic. Astfel, substanța este deosebit de utilă ca adjuvant al antibioterapiei, mai ales în infecțiile intestinale — atît ale intestinului subțire, cît și ale colonului. Ca și derivații iodați ai oxichinoleinei, Saprosanul pro-

Scanned with OKEN Scanner

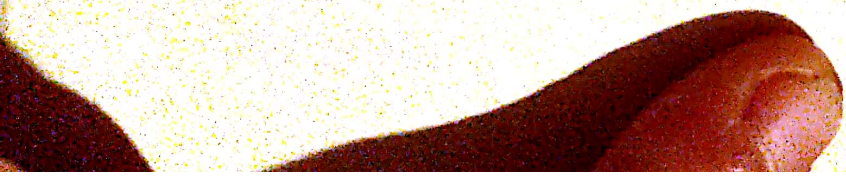
tejează flora microbiană saprofită a intestinului și nu creează rezistență. Este probabil vorba de sensibilitatea mult mai mare a germenilor patogeni față de acești derivați, în comparație cu germenii saprofiți, care sînt mult mai rezistenți. De asemenea, ca o particularitate farmacodinamică a substanței, trebuie remarcată eficacitatea sa antimicrobiană în prezența puroiului și a substanțelor organice.

Toleranța locală — digestivă și cutanată —, ca și cea generală (practic substanța nu se absoarbe de loc din tubul digestiv) constituie caracteristicile importante ale diiodoxichinaldinei, care o fac utilizabilă atît în patologia adultului, cît și a copilului. Astfel, substanța își găsește indicații în tratamentul disbacteriozelor produse de antibiotice, al enterocolitelor, rectocolitelor, dispepsiilor — situații în care se administrează oral — și în terapia plăgilor tegumentare infectate, piodermitelor copilului, a pemfigusului epidemic al nou-născutului ; în aceste ultime indicații dicloroxichinaldina se administrează extern, sub formă de pulbere.

Larga utilizare terapeutică a substanței se datorește atît acțiunii dezinfectante puternice, cît și lipsei acțiunilor negative, administrarea Saprosan-ului nefiind grevată, practic, de nici un accident terapeutic.

Spre deosebire de derivații iodați ai oxichinoleinei, dicloroxichinaldina nu produce iritație digestivă, înlocuirea iodului cu clor făcînd să dispară acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrointestinale. Chiar după tratamente de lungă durată substanța nu produce grețuri, vărsături și nici nu accelerează tranzitul intestinal. În schimb, la nivelul altor mucoase — de exemplu al celei conjunctivale și nazale — este foarte iritantă, fapt care obligă la evitarea contactului substanței cu aceste mucoase. Spre deosebire de acestea, mucoasa vaginală suportă bine dicloroxichinaldina, ceea ce face ca să se poată administra și intravaginal pentru tratamentul vaginitelor cu diferiți germeni microbieni, micoze sau de etiologie mixtă. Pentru aplicații locale, dicloroxichinaldina se folosește sub formă de gel (Saprosan-gel), asociată cu substanțe stabilizatoare (acid boric și Nipagin), cu modificatoare ale pH-ului vaginal (citrat de sodiu, alginat de sodiu) și cu glicerină și apă (pentru realizarea gelului).

Administrarea orală a dicloroxichinaldinei reprezintă calea principală folosită în tratamentul infecțiilor intestinale. Se utilizează în acest scop drajeurile care conțin 100 mg substanță activă, pentru adult, și cele de 10 mg (microtablete) pentru uz pediatric. Doza zilnică este de 3—6 drajeuri sau microtablete/zi (300—600 mg, la adult ; 30—60 mg, la copii),



Scanned with OKEN Scanner

repartizată în 3 prize, administrate de preferință după-masă. Pentru a se evita contactul prelungit al substanței cu mucoasa bucală, respectiv pentru a evita acțiunea iritantă asupra acestei mucoase, este recomandabil ca drajeurile sau microtabletele să se ingereze repede, de preferință neumectate.

În instilații rectale la copil (o microtabletă în 100 ml apă), dicloroxichinaldina este bine tolerată, contribuind la creșterea eficacității substanței în tratamentul enterocolitelor recidivante sau trenante.

Pentru uz extern, în tratamentul plăgilor cutanate infectate, se folosește cu rezultate bune dicloroxichinaldina sub formă de unguent în asociere cu alcool cetilic, vaselină, glicerină, apă și Tween 80. Emulsia astfel realizată (apă/ulei) se aplică cu ușurință pe tegumente în regiunile afectate, evitîndu-se contactul cu mucoasele conjunctivală și nazală.

INTESTOPAN-UL

Antiseptic intestinal înzestrat cu proprietăți antibacteriene și antiamibiene puternice, Intestopan-ul este din punct de vedere chimic derivat dibromat al 8 hidroxichinoleinei, echivalent cu diiodhidroxichinaldina.

Indicațiile terapeutice ale Intestopan-ului sînt asemănătoare cu ale celorlalți derivați halogenați ai oxichinoleinei :

— amibiaza intestinală, celelalte localizări ale parazitozei (hepatică, abcese amibiene în diferite organe) nefiind influențate ;

— lambliaza duodenală și cea intestinală ;

— enterocolitele, rectocolitele, dizenteria bacteriană ;

— dizbacteriozele postantibioterapie.

Prin capacitatea preparatului de a se dispersa în particule extrem de fine, micronizate, substanța activă ajunge în pliurile mucoasei intestinale, asigurînd dezinfecția acestor regiuni care, altfel, este greu de realizat. Ca și ceilalți derivați halogenați ai oxichinoleinei, Intestopan-ul nu modifică flora microbiană intestinală saprofită, aceasta fiind rezistentă la acțiunea substanței.

Utilizarea terapeutică a Intestopan-ului nu este grevată, practic, de nici o acțiune negativă. Solubilitatea sa extrem de redusă face ca acțiunea substanței să se exercite numai în lumenul intestinal ; cantitățile mici de substanță absorbită și care trec în circulația generală (circa 1% din doza

administrată) nu produc manifestări de ordin general.

Manifestările de bromism, citate excepțional de rar în literatură prin reversibilitatea manifestărilor clinice, nu ridică probleme deosebite de tratament. Dintre formele de manifestare ale bromismului produs prin administrarea de Intestopan, se menționează *acneea bromică și bromodermita nodoasă*, care apar, mai ales, la persoanele cu tendință la seboree. Alte manifestări de intoxicație cronică cu brom, care apar în alte situații (tulburări neuropsihice, digestive, manifestări din partea mucoaselor), nu se ivesc în tratamentele infecțiilor digestive cu derivații dibromați ai oxichinoleinei. Pentru grăbirea eliminării bromului, se recomandă administrarea de cloruri (de sodiu, de amoniu). Cum rinichiul nu face nici o deosebire între brom și clor, excesul de clor va conduce la creșterea eliminării urinare a bromului. De altfel, una dintre particularitățile metabolice ale bromului este aceea că eliminarea sa urinară este în funcție de concentrația sa relativă față de clor, particularitate care stă la baza recomandării regimului hiperclorurat în intoxicația cu brom. Doza de 10—15 g clorură de sodiu/zi, repartizată în 3—4 prize, este suficientă pentru ca să producă în 2—3 zile eliminarea în întregime a bromului din organism.

Reactivitatea individuală foarte variabilă la brom impune ca, înainte de administrarea Intestopan-ului, să se facă testarea sensibilității bolnavului la brom sau, dacă nu este posibilă, să se înceapă cu doze mici care se cresc progresiv, astfel încît după 3—5 zile să se ajungă la doza eficientă.

Toleranța bună a preparatului, recomandă folosirea Intestopan-ului și la copii în tratamentul tulburărilor gastro-intestinale datorită schimbării mediului sau alimentației, al diareelor estivale și chiar pentru profilaxia infecțiilor intestinale.

În stabilirea dozei zilnice necesare se va ține seama de faptul că preparatul Intestopan conține o asociere a doi derivați dibromați ai oxichinoleinei, fiecare comprimat conținînd :

dibrom-hidroxichinolină (Broxichinolină) . . . . . .200 mg
dibrom-benzoiloxichialdină (Brobenzoxaldină) . . . . . 40 mg

Pentru o zi sînt suficiente la adult 4-8-10 comprimate, administrate de preferință cu lapte sau iaurt ; se recomandă cîte 2 comprimate de 3—6 ori/zi în funcție de gravitatea bolii, timp de 10 zile, în enteropatiile cronice nespecifice, cu rezultate superioare antibioterapiei, și chiar în cazurile rezistente la antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

FTALILSULFATIAZOLUL

(Sulfatalidină, Talilsulfatiazol, Ftalazol, Taleudron)

Constatării că substituirea diferiților radicali la N_4 din structura de bază a sulfamidelor duce la obținerea unor derivați care își păstrează acțiunea antimicrobiană, dar care sînt greu resorbiți din intestin, i-au urmat numeroase cercetări chimice și farmacologice, al căror rezultat a fost realizarea unor sulfamide practic neresorbabile, care-și exercită acțiunea antimicrobiană exclusiv în lumenul intestinal. Dintre acestea, cea mai eficientă s-a dovedit ftalilsulfatiazolul, care, cu toate că arsenalul terapeutic antimicrobian s-a îmbogățit foarte mult, ocupă un loc important în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale tubului digestiv.

Din punct de vedere chimic, ftalilsulfatiazolul reprezintă o acid-amidă substituită, formată din sulfatiazol, conjugat în poziția N_4 cu acid ftalic. Substituirea aceasta îi conferă unele particularități farmacodinamice, dintre care cele mai importante pentru terapeutică sînt :

— absorbție intestinală foarte redusă ; se apreciază că numai aproximativ 5% din cantitatea totală de ftalilsulfatiazol administrată oral se absoarbe și intră în circulația generală ;

— toxicitate generală redusă ; ca urmare a resorbției reduse, manifestările toxice generale sînt puțin importante și numai în măsura în care sulfatiazolul pe care-l eliberează exercită o acțiune toxică asupra diferitelor organe și sisteme din economia generală a organismului ;

— absorbția și toxicitatea generală a ftalilsulfatiazolului sînt nemodificate de eventualele leziuni inflamatorii ale mucoasei intestinale sau de obstrucțiile parțiale ale colonului ; această substanță constituie una dintre puținele preparate care nu sînt grevate de o incidență mai mare a manifestărilor toxice la acești bolnavi, în general leziunile ulceroase ale mucoasei intestinale și a colonului, ca și întîrzierea tranzitului intestinal crescînd foarte mult absorbția și, consecutiv, toxicitatea ;

— prin hidroliză bacteriană, în lumenul intestinal ftalilsulfatiazolul se desface în componentele sale — acid ftalic și sulfatiazol — acesta din urmă fiind responsabil de acțiunea antimicrobiană. Se realizează astfel concentrații instestinale foarte mari (1 000 mg sulfatiazol/100 g conținut intestinal) ; dacă se are în vedere faptul că pentru acțiunea generală con-

centrația sanguină eficientă a sulfamidelor este de 5—20 mg/100 ml, atunci apare pregnantă această concentrație intestinală mamut.

De altfel, în 3—5 zile de tratament cu ftalilsulfatiazol, numărul de germeni patogeni din intestin scade de la 10 milioane/1 g scaun la mai puțin de 1 000, ceea ce reprezintă o scădere de 10 000 de ori, cu mult superioară celor constatate în cazul germenilor din sînge sau din alte produse biologice.

In vitro, ftalilsulfatiazolul este inactiv, foarte probabil din cauza lipsei florei microbiene responsabile de hidroliza moleculei, în aceste condiții nepunîndu-se în libertate principiul activ — sulfatiazolul.

Indicațiile terapeutice ale ftalilsulfatiazolului corespund unei largi game, care cuprinde enterocolitele nespecifice, rectocolitele cronice nespecifice, rectocolita ulcerohemoragică, în lipsa salicilazosulfapiridinei sau în intervalul dintre două cure cu această sulfamidă, pentru sterilizarea tubului digestiv preoperator.

Apartenența ftalilsulfatiazolului la structura sulfamidică imprimă acesteia unele caracteristici farmacodinamice comune tuturor sulfamidelor în timp ce substituirea la N_4 îi conferă unele particularități privind atît acțiunea principală, cît și acțiunile negative. În general, utilizarea terapeutică a ftalilsulfatiazolului este grevată de aceleași efecte secundare nedorite, însă cu unele nuanțări — atît de ordin cantitativ, cît și calitativ. Dintre acestea, mai importante sînt tulburările digestive, neuropsihice, alergice și hematologice.

Toxicitatea generală a ftalilsulfatiazolului este mult mai mică decît a celorlalte sulfamide, aceasta ca urmare a faptului că se absorb cantități minime, care nu ajung niciodată la concentrații toxice. În ultima analiză, toxicitatea generală a acestui tip de sulfamidă se datorește sulfatiazolului pe care-l eliberează.

Tulburările digestive sînt puțin inferioare celor produse de sulfamidele cu acțiune generală, ele constînd în *grețuri, inapetență și vărsături*. Acestea apar după cîteva zile de la instituirea medicației sulfamidice și scad mult în intensitate sau chiar pot fi evitate, dacă fiecare doză este ingerată după-masă.

Mecanismul de acțiune a manifestărilor digestive este de tip iritativ, sulfamidele fiind substanțe cu o puternică acțiune iritantă locală. Această acțiune variază în funcție de calea de administrare fiind cea mai puternică pentru seroase și meninge, moderată pentru mușchi și vene și foarte slabă pentru mucoasa digestivă.

Iritația digestivă mai redusă pe care o produce ftalilsulfatiazolul, în comparație cu celelalte sulfamide, se datorește exclusiv iritației mucoasei gastrice și intestinale la sulfamidele cu acțiune generală intervenind și acțiunea excitantă pe care acestea o exercită asupra centrului bulbar al vomei.

Iritația locală se datorește structurii de bază sulfamidice ; aceasta este cu atît mai puternică, cu cît crește solubilitatea preparatului respectiv. Sulfamidele în general sînt insolubile în apă ; în schimb, sărurile lor sodice se caracterizează printr-o mare solubilitate. Ftalilsulfatiazolul, fiind practic insolubil, va exercita o acțiune iritantă asupra mucoasei tubului digestiv numai în măsura în care molecula sa complexă are o astfel de acțiune.

Întrucît nu sînt supărătoare, tulburările digestive nu pun problema modificării posologiei sau a renunțării la acest tip de medicație, ele dispărînd spontan după cîteva zile de la suprimarea tratamentului.

Manifestările neuropsihice sînt rar întîlnite în cursul administrării de ftalilsulfatiazol ; se consideră că frecvența lor este de aproximativ un caz la două sute de persoane tratate cu această medicație. Cele mai des constatate dintre aceste manifestări sînt *cefaleea, amețelile și starea de oboseală accentuată*. Este vorba, foarte probabil, de acțiunea pe care o exercită cantitățile mici de substanță activă, respectiv sulfatiazolul, care ajung în circulația cerebrală. Iritația cortexului, ca și a aparatului vestibular, redusă ca intensitate și reversibilă la scurt timp de la întreruperea administrării sulfamidei, constituie mecanismul de producere a acestor tulburări neuropsihice. Uneori, bolnavii se plîng de *dureri la presiunea maselor musculare* și chiar de *senzația de furnicături și înțepături în membre*. Acestea sînt imputabile sulfatiazolului eliberat din molecula ftalilsulfatiazolului și pot avea ca substrat histopatologic lezarea nervilor periferici, respectiv polinevrita sulfamidică. Dar, indiferent de intensitatea durerilor musculare și a parestezilor, ele dispar la scurt timp de la suprimarea tratamentului sulfamidic.

Manifestările alergice se produc cu aceeași frecvență ca și după utilizarea sulfatiazolului, bolnavii răspunzînd la fel după sulfatiazol, ca și după ftalilsulfatiazol. Aceasta, deoarece responsabil de sensibilizarea organismului este sulfatiazolul eliberat în lumenul intestinal și resorbit (chiar în cantități mici). Mai frecvent apar erupții cutanate, ascensiune termică și, uneori, fotosensibilizare.

Scanned with OKEN Scanner

Erupțiile cutanate sînt polimorfe : eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, localizate sau generalizate ; ele se ivesc la scurt timp de la instituirea tratamentului sulfamidic, dar pot apărea și după 10—12 zile. Durata erupțiilor este de cîteva zile, însă în cazuri rare ele pot persista mult timp. Dermatita exfoliativă — accident terapeutic grav — este foarte rar întîlnită în practică, însă trebuie avută întotdeauna în vedere, deoarece acest risc este mult mai mare decît beneficiul pe care-l aduce medicația sulfamidică sau decît consecințele neadministrării acestui tip de medicație.

În unele situații bolnavii pot prezenta manifestări din partea mucoaselor, care sînt rareori sesizate de bolnav sau corelate cu medicația respectivă. Cele mai ușor de sesizat sînt cele conjunctivale, deoarece conjunctivele sînt mucoase accesibile examenului clinic ; acestea se traduc pe plan subiectiv prin senzația de corp străin, cu necesitatea de a clipi frecvent, iar pe plan obiectiv prin hiperemie conjunctivală și edem. Este posibil ca și alte mucoase să fie interesate, însă aceste interesări neavînd o expresie clinică caracteristică pot trece nesesizate. Merită reținută, în acest sens, părerea conform căreia greturile și vărsăturile care apar în cursul sulfamidoterapiei pot să fie produse și prin mecanism alergic.

Febra medicamentoasă este estimată ca apărînd la circa 5% dintre bolnavii care urmează tratament cu ftalilsulfatiazol ; procentul este asemănător cu cel constatat după administrarea de sulfatiazol. În general, ascensiunea termică apare în același timp cu leziunile cutanate, însoțindu-le pe toată durata lor ; uneori, apariția febrei medicamentoase coincide cu apariția frisoanelor, cefaleei și a stării de rău general. În interpretarea carectă a ascensiunii termice care apare în cursul administrării de ftalilsulfatiazol, ca și a oricărei sulfamide de altfel, trebuie să se aibă în vedere două posibilități :

— febra să fie expresia bolii pentru care s-a instituit acest tip de medicație sau

— febra să fie medicamentoasă, în acest caz avînd valoare prognostică, deoarece anunță instalarea manifestărilor hematologice grave (agranulocitoză, anemie hemolitică prin mecanism enzimatic).

Ca măsură de prudență este bine ca la apariția manifestărilor de sensibilizare însoțite de febră medicamentoasă să se suprime tratamentul sulfamidic și să nu se mai reia niciodată, deoarece ulterioarele accidente terapeutice pot fi de gravitate cu mult superioară.

Scanned with OKEN Scanner

— *Fotosensibilizarea* — acțiune negativă rar întîlnită în practică — este totuși importantă, deoarece incidența sa poate crește mult în anumite perioade sau la anumite persoane.

Este vorba de persoanele vaccinate antivariolic, a căror susceptibilitate la fotosensibilizare este foarte mare. Această constatare impune mult discernămînt în recomandarea oricărei sulfamide, inclusiv a ftalilsulfatiazolului, la persoanele recent vaccinate antivariolic. Riscul fotosensibilizării este cu mult mai mare decît cel realizat prin neadministrarea acestei medicații la bolnavi cu diferite suferințe intestinale.

În lipsa măsurilor de desensibilizare sau hiposensibilizare specifică la sulfamide se impune mult discernămînt în interpretarea corectă a accidentelor alergice induse de ftalilsulfatiazol și în stabilirea conduitei terapeutice ulterioare : suprimarea administrării substanței și înlocuirea sa cu antibiotice sau cu chimioterapice.

Manifestările hematologice sînt mult mai rar întîlnite după ftalilsulfatiazol decît după tratamentul cu sulfamide cu acțiune generală. Se pot întîlni aceleași tipuri de accidente hematologice — anemie, leucopenie, trombocitopenie — dar și manifestări hemoragipare, întîlnite numai excepțional în cursul sulfamidoterapiei generale.

Anemia, este din punctul de vedere al mecanismului de producere, de două feluri și anume :

1. *Anemia hemolitică acută*, al cărei prognostic este în general rezervat și care se caracterizează prin apariția bruscă a sindromului anemic însoțit de icter, hepatomegalie, ascensiune termică ; tabloul hematologic evidențiază hemoliză — hiperbilirubinemie, reticulocitoză — iar în urină apar cantități crescute de urobilinogen. Debutul manifestărilor clinice este, în general, precoce, situîndu-se în primele 3 zile de la începerea tratamentului sulfamidic și atingînd punctul maxim în zilele a 4-a — a 5-a.

Două mecanisme au fost incriminate în producerea anemiei hemolitice :

— deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, care devine evident clinic și hematologic numai după administrarea de sulfamide ;

— alergia : hemoliza acută ar reprezenta expresia conflictului antigen-anticorp la nivelul hematiei.

2. *Anemia aplastică*, care constituie expresia acțiunii mielotoxice pe care o exercită structura sulfamidică în general și în special sulfatiazolul. Aceasta evoluează cu trombocitopenie și leucopenie, modificări hemato-

Scanned with OKEN Scanner

logice care reprezintă manifestarea periferică a hipoplaziei sau aplaziei medulare.

Leucopenia este rar întîlnită după administrarea de ftalilsulfatiazol, și numai ca descoperire de laborator (cu ocazia efectuării hemogramei), fără să aibă manifestări clinice.

Scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic este nesemnificativă și nu impune modificarea posologiei, deoarece revine în foarte scurt timp la normal.

Agranulocitoza constituie un accident terapeutic excepțional imputabil sulfatiazolului pe care-l eliberează ftalilsulfatiazolul. Spre deosebire de sulfamidele cu acțiune generală, care produc agranulocitoza după 3—4 săptămîni de tratament, după ftalilsulfatiazol aceasta apare mult mai precoce. Tabloul clinic — sindrom de mucoase și sindrom toxicoseptic — amintește de angina agranulocitară determinată de aminofenazonă. Hematologic, se constată în sîngele periferic scăderea marcată a numărului de leucocite (3 000—1 000 de elemente albe/mm^3), iar în măduva hematogenă se evidențiază oprirea maturării elementelor seriei granulocitare la stadiul de mieloblast.

Neutropenia și agranulocitoza constituie răspunsul hematologic al seriei albe la acțiunea sensibilizantă a sulfatiazolului.

Trombocitopenia, de cele mai multe ori fără răsunet clinic, este întîlnită numai în mod excepțional în cursul tratamentului cu ftalilsulfatiazol ; aceasta, deoarece sulfadiazinele sînt cele care produc trombocitopenia.

Mecanismul de producere este — foarte probabil — alergic, fiind vorba de o reacție de hipersensibilizare. Antigenul este reprezentat de complexul format de substanța medicamentoasă incriminată și suprafața trombocitelor. Sulfatiazolul împreună cu anticorpii anti-medicament formează un complex antigen-anticorp, care, printr-un proces de adsorbție, se fixează pe trombocite în prezența complementului ; consecința acestor modificări este trombocitoliza, cu trombocitopenia consecutivă. Este vorba de un mecanism alergic de tip imediat, indus prin sulfatiazol.

Tulburările hemoragipare sînt mult mai frecvente după administrarea de ftalilsulfatiazol, decît după orice altă sulfamidă. Ele se manifestă sub forma de *hemoragii externe* (gingivoragii, epistaxis) sau de *echimoze* și, mai rar, *peteșii*.

Mecanismul de producere a sindromului hemoragipar este mai puțin corelat cu trombocitopenia, fiind mai ales expresia hipoprotrombinemiei

pe care o determină ftalilsulfatiazolul. Într-adevăr, distrugerea florei microbiene intestinale are ca urmare, pe lîngă efectele favorabile dorite, și distrugerea florei înzestrate cu capacitatea de a sintetiza vitamina K. În condițiile distrugerii acestei flore și ale aportului exogen scăzut de vitamină K, se reduce simțitor sinteza de protrombină.

Privarea procesului de coagulare de cantitățile necesare de protrombină (cel de-al doilea factor al coagulării) va conduce la prelungirea timpului de coagulare, consumpție scăzută de protrombină și la apariția manifestărilor hemoragice.

În vederea evitării tulburărilor hemoragice, este recomandabil ca administrările prelungite de ftalilsulfatiazol să fie însoțite de vitamină K și vitamine din grupul B, în scop corectiv. Se consideră că la vîrste mai mici predispoziția la hemoragii este mai mare, ceea ce impune administrarea concomitentă a vitaminei K cu sulfamidele neresorbabile intestinal.

Tulburările renale, atît de frecvente și de grave, care se produc în cursul sulfamidoterapiei cu acțiune generală, nu se întîlnesc în cazul administrării ftalilsulfatiazolului. Aceasta, deoarece :

— cantitățile absorbite digestiv sînt minime și nu ajung niciodată la concentrații sanguine și urinare periculoase ;

— ftalilsulfatiazolul are capacitatea de a forma, cu ușurință, săruri solubile chiar în urina acidă, astfel încît cantitățile de sulfamidă ajunse la nivelul rinichilor nu cristalizează. Se consideră că dozele terapeutice de ftalilsulfatiazol realizează concentrații sanguine de 1,5 mg/100 ml (față de 5—20 mg/100 ml ser, cît realizează sulfamidele absorbabile), care, chiar și în afara capacității de a forma săruri solubile, nu cristalizează în urină.

Utilizat în patologia digestivă, ftalilsulfatiazolul este și astăzi — cînd arsenalul terapeutic antiinfecțios este atît de bogat — utilizat frecvent în vederea sterilizării tubului digestiv, atît la adulți cît și la copii. Doza de 6—8 g/zi, pentru adult, și 50 mg/kilocorp/zi, pentru copii, administrată timp de 7—10 zile, este în general bine suportată. Stabilirea cu discernămînt a indicațiilor, dozelor și a duratei tratamentului contribuie la creșterea valorii terapeutice a ftalilsulfatiazolului — substanță care se menține în actualitate și poate și în viitor, avînd în vedere creșterea rezistenței la antibiotice a unui număr tot mai mare de germeni patogeni, dintre care și cei responsabili de afecțiunile infecțioase ale intestinului subțire și ale colonului.

Scanned with OKEN Scanner

SALICILAZOSULFAPIRIDINA

(Salazopirina, Azulfidin, Salazosulfapiridina)

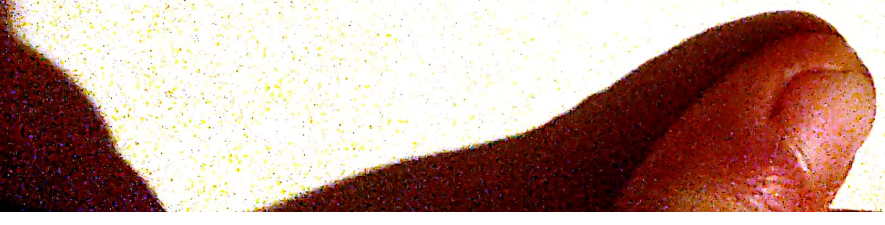
Datorită substituirii la N_4 a structurii sulfamidice, salicilazosulfapiridina are proprietatea de a se hidroliza, sub influența florei microbiene digestive, și de a elibera în lumenul intestinal componentele sale. Astfel, în ultima porțiune a intestinului subțire și în colonul ascendent se eliberează acidul paraaminosalicilic și sulfapiridina, care realizează concentrații mari la acest nivel, exercitîndu-și acțiunea antimicrobiană. Cu toate că sînt autori care consideră că eficacitatea salicilazosulfapiridinei se datorește întregii sale molecule, totuși majoritatea cercetătorilor atribuie rezultatele bune obținute în rectocolita ulcerohemoragică numai componenței sale sulfapiridinice.

Substanța este insolubilă în apă, ceea ce permite ca în tubul digestiv să se realizeze concentrații sulfamidice foarte mari (de cîteva zeci de ori mai mari decît cele necesare acțiunii antimicrobiene); cu toate acestea, chiar și la persoane indemne de orice suferință digestivă (a intestinului subțire sau a colonului) se absorb, prin mucoasa intestinală, cantități reduse de substanță activă (apreciate la 0,5—1,5% din doza totală administrată). Dovada acestei absorbții o constituie colorarea urinii în galben-portocaliu, salicilazosulfapiridina prezentîndu-se ca o pulbere brună-galbenă.

Foarte bine tolerată local — digestiv — și general Salazopirina are, în general, aceleași acțiuni nedorite ca și sulfapiridina, însă de intensitate foarte mică. Aceasta, deoarece cantitățile de sulfapiridină care ajung în circulația generală după administrarea salicilazosulfapiridinei sînt destul de mici, insuficiente pentru a produce manifestări toxice generale.

Toleranța digestivă foarte bună permite utilizarea în doze mari și timp îndelungat a Salazopirinei, în comparație cu celelalte sulfamide. Doza de 6—8 g/zi este bine tolerată de bolnavi, iar cea de 2—4 g/zi poate fi administrată timp de 2—3 săptămîni consecutiv, după o pauză de 2—4 săptămîni putîndu-se relua tratamentul încă pe o perioadă de cîteva cure.

Cu toate că se întîlnesc foarte rar în practică și sînt de mică importanță, acțiunile negative ale salicilazosulfapiridinei trebuie cunoscute, deoarece pot preta la interpretări eronate.



Scanned with OKEN Scanner

Ele se suprapun în cea mai mare măsură cu cele produse de sulfapiridină, cu mici modificări, în special de ordin cantitativ.

Modificările hematologice sînt numai excepțional constatate interesînd, mai ales, elementele seriei albe și mai puțin pe cele ale seriei roșii și trombocitare.

Leucopenia este constatată întîmplător la examenul hematologic, fiind lipsită de expresie clinică. Scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic este puțin importantă (500 pînă la 1 000 de elemente/mm³), și revine la valori normale după 2—3 săptămîni, chiar în condițiile continuării tratamentului sau la cîteva zile după întreruperea administrării substanței. Nu s-au citat cazuri de agranulocitoză, ca la celelalte sulfamide.

Anemia de tip hemolitic acut este expresia deficitului enzimatic eritrocitar în glucoză-6-fosfatdehidrogenază. Existînd o relație directă între concentrația sanguină a sulfamidei și gradul hemolizei sînt ușor de înțeles raritatea și lipsa de gravitate a acestui tip de accident terapeutic în cazul tratamentului cu salicilazosulfapiridină.

Anemia aplastică nu a fost citată în literatură ca urmare a administrării acestei sulfamide.

Trombocitopenia este și mai rar întîlnită decît leucopenia, numărătoarea trombocitelor făcîndu-se în general la cererea medicului și nu ca examen obligatoriu, cum se întîmplă cu hematiile și leucocitele. Chiar dacă este realitate mai frecventă, dat fiind lipsa manifestărilor clinice corespunzătoare și reversibilitatea sa, trombocitopenia nu ridică probleme deosebite de interpretare sau tratament.

Manifestările hemoragice pot apărea cu aceeași frecvență și prin același mecanism, ca și în cazul folosirii ftalilsulfatiazolului. Este vorba de hipovitaminoza K indusă iatrogen ca urmare a distrugerii florei microbiene intestinale producătoare de vitamină K. Scade, astfel, sinteza de protrombină, ceea ce are drept consecință creșterea timpului de coagulare, a timpului de protrombină și scăderea consumpției de protrombină în procesul de coagulare. Dat fiind durata lungă a tratamentului rectocolitei ulcerohemoragice, este indicat ca, în cadrul fiecărei cure, să se introducă, pe lîngă salicilazosulfapiridină, și vitamină K, în doză de 100—200 mg/zi, — pentru evitarea apariției hemoragiilor (gingivale, nazale, rectale etc.).

Manifestările neuropsihice nu apar în cursul tratamentelor nici chiar al celor îndelungate, cu salicilazosulfapiridină, deoarece cantitățile minime de substanță care trec în sînge nu sînt suficiente pentru a produce

Scanned with OKEN Scanner

tulburări corticale sau de tip polinevrotic. Manifestările neuropsihice imputabile acestei sulfamide constituie expresia clinică a interesării sistemului nervos în cadrul bolii, și nu a sulfamidoterapiei.

Manifestările alergice sînt rare, dar mai frecvente decît celelalte acțiuni nedorite ale salicilazosulfapiridinei. Pentru inducerea reacției alergice sînt suficiente cantitățile mici care ajung în circulația generală; aceasta se manifestă prin *erupții cutanate polimorfe* (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase), localizate sau generalizate, însoțite sau nu de *ascensiune termică, edem Quinque* sau *poliadenopatie.*

Indiferent de data aparției, de intensitate și de forma de manifestare a conflictului antigen-anticorp, acestea dispar spontan, fără să necesite vreo intervenție terapeutică.

Totuși, dacă bolnavul este sensibilizat la sulfapiridină, este foarte probabil că manifestările alergice care vor apărea după administrarea salicilazosulfapiridinei vor fi de intensitate și gravitate mare, putînd conduce la instalarea dermatitei exfoliative — accident terapeutic de gravitate extremă. De aceea, este bine ca înainte de recomandarea acestei sulfamide, să ne informăm asupra eventualei sensibilizări a bolnavului la sulfapiridină (sau la sulfamide, în general) și să evităm administrarea salicilazosulfapiridinei în acest caz.

Manifestările renale — accidente terapeutice grave pe care le pot produce sulfamidele — sînt practic inexistente în condițiile administrării de Salazopirină. Resorbția minimă intestinală nu realizează niciodată concentrații urinare atît de mari, încît să determine precipitarea substanței în tubii renali, cu consecințele sale dăunătoare pentru organism.

Colorarea în galben a urinii după primele 2—4 zile de tratament cu Salazopirină nu semnifică toxicitatea substanței asupra rinichiului, ci are valoare semnalizatoare a eliminării sale renale.

Colorarea tegumentelor în albastru-violet este întîlnită, uneori, ca expresie a capacității methemoglobinizante a sulfapiridinei eliberate din structura Salazopirinei. Mai mult impresionant pentru bolnav și pentru persoanele din anturaj, decît grav, acest efect nedorit se datorește creșterii cantității de methemoglobină din sînge și, în parte, unor produși de degradare ai sulfamidei, respectiv ai sulfapiridinei. Această modificare de culoare cutaneomucoasă apare după cîteva zile de tratament și dispare la scurt timp după întreruperea administrării salicilazosulfapiridinei. Interpretarea drept cianoză a colorării în violet-vînăt a tegumentelor și mucoaselor este incorectă, deoarece nu este produsă de creșterea cantității

Scanned with OKEN Scanner

de hemoglobină redusă peste 5 g/100 ml sînge, ci de methemoglobină, termenul corect fiind de pseudocianoză.

Fiind lipsită de gravitate și dispărînd spontan, pseudocianoza produsă de Salazopirină nu necesită o terapie deosebită.

În vederea valorificării la maximum a acțiunii antimicrobiene a salicilazosulfapiridinei, în special în tratamentul rectocolitei ulcerohemoragice, este necesar să se țină seama de eventualele acțiuni negative ale substanței ca atare sau ale produșilor săi de hidroliză, pentru a le evita sau a le reduce la minimum.

NEOMICINA

(Negamicin, Neomycin)

Antibiotic cu structură oligozaharidică, obținut din produșii de metabolism ai ciupercii *Streptomyces fradiae*, neomicina este mult folosită în patologia digestivă, și anume în tratamentul infecțiilor intestinale (dizenteria bacilară, enteritele cu *Escherichia coli*) și în vederea sterilizării intestinale, înaintea intervențiilor chirurgicale pe colon.

Apartenența neomicinei la grupa antibioticelor oligozaharidice îi imprimă acesteia un înalt grad de toxicitate renală și asupra nervului acusticovestibular, fapt pentru care utilizarea sa pe cale parenterală este contraindicată.

În administrarea orală, neomicina poate produce importante acțiuni negative, care trebuie avute întotdeauna în vedere atunci cînd se indică acest tratament. Dintre cele mai importante, menționăm manifestările digestive, modificările florei microbiene intestinale și acțiunea curarizantă.

Manifestările digestive apar în general rar, în condițiile respectării posologiei unanim acceptate astăzi, fiind manifestate prin *grețuri, vărsături, scăderea apetitului și accelerarea tranzitului intestinal.*

Acestea reprezintă manifestarea clinică a acțiunii iritante locale pe care o exercită neomicina asupra mucoasei tubului digestiv. În cazul în care sînt interesate segmentele proximale (stomac, duoden), predomină grețurile și vărsăturile, iar cînd acțiunea iritantă este manifestată la nivelul mucoasei intestinului subțire sau a colonului, atunci pe prim-plan va fi accelerarea tranzitului intestinal, cu producerea de scaune frecvente, moi.

Scanned with OKEN Scanner

Totuși, în interpretarea corectă a incidenței și a mecanismului de producere a tulburărilor digestive induse de neomicină, trebuie să se țină seama de faptul că acestea pot fi produse și în cadrul afecțiunii pentru care s-a indicat antibioticul.

Pentru reducerea acțiunii iritante digestive, ca și pentru evitarea dismicrobismului intestinal, de altfel, se recomandă ca tratamentul cu neomicină să nu depășească 3—5 zile, iar doza zilnică să fie de maximum 3 g ; repartizarea în 4—6 prize la interval de 4—6 ore a dozei zilnice contribuie, și ea, la reducerea iritației digestive.

Modificarea florei microbiene intestinale poate constitui, în anumite cazuri, o acțiune nedorită a tratamentului cu neomicină, cu toate că antibioticul se utilizează în scopul distrugerii unei anumite flore microbiene din tubul digestiv.

În practică trebuie să se țină seama, întotdeauna, de trei particularități farmacodinamice ale neomicinei, și anume :

— nu acționează asupra bacteriilor anaerobe *(Bacteroides, Clostridium)* ;

— nu are acțiune antifungică ;

— nu acționează asupra virusurilor.

Faptul că aproape toată cantitatea de antibiotic administrată pe cale orală se elimină prin scaune sub formă nemodificată (aproximativ 97% din doza totală) conferă neomicinei proprietăți terapeutice utile în vederea sterilizării conținutului intestinal.

Cercetări microbiologice sistematice efectuate la acești bolnavi au demonstrat că, după 3 zile de tratament, se produc importante perturbări ale echilibrului microbian intestinal, cu creșterea excesivă a florei intestinale rezistente la acest antibiotic ; dintre acestea, mai importante sînt ciupercile și germenii microbieni de tipul *Aerobacter aerogenes*.

În condițiile resorbției minime a neomicinei nu se produc manifestări toxice generale ; în situațiile în care bolnavii au importante leziuni ale mucoasei intestinale sau la bolnavii cu sindrom ocluziv sau subocluziv, există posibilitatea resorbției digestive a unor cantități mari de substanță care poate fi responsabilă de accidente toxice generale grave.

Una dintre principalele indicații ale acestui antibiotic în medicina internă — sterilizarea florei microbiene proteolitice intestinale în encefalopatia portală sau în coma hepatică — a constituit în ultimul timp obiectul unor controverse, dat fiind pericolul resorbției importante a neo-

Scanned with OKEN Scanner

micinei prin intestinul lezat. De aceea, se impune prudență în administrarea antibioticului la acești bolnavi, ca și la cei cu întîrzieri ale tranzitului intestinal.

În cazul utilizării neomicinei în chirurgie, cînd se urmărește sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv, durata tratamentului nu trebuie să depășească 72 de ore, iar doza totală 12 g. Dozele mari, folosite la începutul introducerii neomicinei în terapeutică, de ordinul a 10 g/zi, nu se mai recomandă astăzi, fiind suficiente 3 g/zi.

Sterilizarea tubului digestiv prin instilații intestinale cu soluție de neomicină în concentrație de 1%, folosind ca solvent soluția clorurată izotonică, se poate efectua în cazurile de urgență. Se impune însă o atenție deosebită, pentru a se evita pătrunderea antibioticului în cavitatea peritoneală, deoarece poate produce accidente grave de tip curarimimetic. Dacă, accidental, în cavitatea peritoneală ajung 0,5 g neomicină, prin resorbția și intrarea în circulație a acestei cantități se realizează blocarea neuromusculară de tip curarizant ; primul care va suferi și care-și trădează imediat suferința este mușchiul diafragmatic, a cărui afectare se traduce prin tulburări respiratorii care necesită asistarea respirației.

Pentru administrarea intraintestinală a neomicinei, se va evita folosirea ca solvent a soluției glucozate, deoarece glucoza reduce în măsură apreciabilă activitatea antimicrobiană a acestui antibiotic.

Acțiunea de tip curarizant apare numai în cazul pătrunderii în cavitatea peritoneală a neomicinei în doze care depășesc 0,5 g. Prin efect propriu blocant neuromuscular și, mai ales, potențînd acțiunea substanțelor curarizante care se administrează intraoperator, dozele mai mari produc tulburări respiratorii grave. Insuficiența respiratorie acută care se instalează ca urmare a paraliziei diafragmului (în parte și a mușchilor respiratori accesori) cedează la administrarea de substanțe parasimpaticomimetice (acetilcolină, Neostigmină, Prostigmină, Fizostigmină, Eserină, Miostin etc.). În situația în care bolnavul se află sub intubație orotraheală, durata menținerii respirației artificiale se prelungește cu 1—2 ore.

Mecanismul acestei acțiuni este asemătător cu cel al curarei și al substanțelor curarizante (de unde și denumirea de acțiune curarimimetică) : blocarea transmiterii influxului nervos de la terminațiunea nervoasă la fibra musculară striată (placa neuromotorie). În aceste condiții mușchii striați se găsesc în afara stimulării nervoase, rămînînd astfel în poziție de relaxare ; dacă celelalte mase musculare nu induc modificări

importante, în schimb musculatura respiratorie (în special diafragmul) este cea care va produce cele mai grave tulburări. Pentru un timp, echivalent cu cel necesar inactivării sau eliminării neomicinei, bolnavul trebuie protezat respirator, respirația asistată imobilizînd în mod inutil, pentru cîteva ore, atît aparatura, cît și personalul specializat.

Tulburările funcționale renale nu se constată în cazul administrării orale a neomicinei, deoarece pe această cale se realizează concentrații sanguine reduse, lipsite de toxicitate renală.

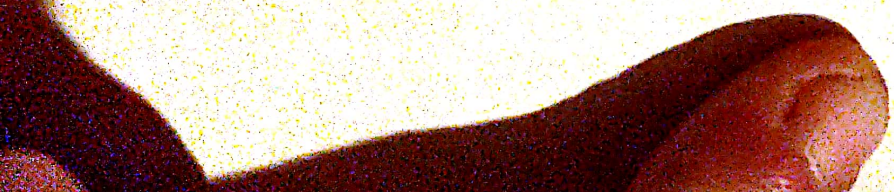
Eliminarea renală a acestor mici cantități de antibiotic nu produce alterări funcționale, nici tubulare, nici glomerulare ; ca urmare nu se constată nici modificări urinare, nici retenție azotată, așa cum se întîmplă în cazul administrării pe cale parenterală a neomicinei.

Alterarea funcției auditive — unul dintre cele mai temute accidente terapeutice imputabile acestui antibiotic și care a contraindicat utilizarea sa parenterală — nu se constată după administrarea orală a neomicinei. La producerea ototoxicității contribuie, pe lîngă concentrațiile sanguine mari, și suferințele renale preexistente (care îngreuiază eliminarea neomicinei), și potențarea acestui efect prin administrarea concomitentă a unor antibiotice cu structură oligozaharidică (streptomicina, kanamicina, gentamicina, viomicina, paromomicina) sau polipeptidică (polimixinele, bacitracina, tirotricina).

Manifestările alergice — legate în general de administrarea externă — pot apărea și în cazul folosirii căii orale, dar în cazuri excepțional de rare. Acea cantitate mică de neomicină care se absoarbe intestinal și care trece în circulația generală poate fi responsabilă de manifestări clinice variate : *erupții cutanate* (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase), localizate sau generalizate, *senzația de furnicături și înțepături în membre la nivelul feței și al buzelor*. Acestea sînt însă de intensitate mică și dispar la scurt timp de la întreruperea tratamentului cu neomicină, fără să necesite modificarea posologiei antibioticului.

În cazurile în care se folosesc soluții de neomicină, trebuie să se aibă în vedere faptul că, la temperatura camerei, acestea își schimbă culoarea, devenind cenușii-negre, improprii pentru utilizarea terapeutică ; de aceea, soluțiile trebuie păstrate la frigider.

Respectîndu-se posologia (pînă la 3 g/zi și pînă la doza totală de 12 g) și indicațiile clinice, neomicina reprezintă un valoros antibiotic în tratamentul unor infecții ale tubului digestiv sau pentru sterilizarea preope-



Scanned with OKEN Scanner

ratorie a colonului ; în aceste condiții, administrarea orală a neomicinei este grevată de acțiuni negative de mică importanță.

STREPTOMICINA

Antibiotic cu un larg spectru de acțiune, streptomicina este astăzi utilizată în situații în care celelalte antibiotice s-au dovedit ineficiente sau în diferite asocieri medicamentoase antimicrobiene (în tuberculoză, în septicemii sau infecții cu *Klebsiella, Proteus, Hemophilus influenzae, Escherichia coli*, endocardita bacteriană cu streptococi din grupa D, unele boli infectocontagioase : bruceloza, pesta, tularemia). Dat fiind particularitatea farmacodinamică a streptomicinei — absorbția intestinală foarte redusă, și anume circa 1—2% din canitatea administrată oral —, acest antibiotic este folosit cu rezultate bune în tratamentul infecțiilor intestinale cu germeni sensibili.

Administrarea orală a streptomicinei are ca urmare distrugerea florei microbiene sensibile la acțiunea acestui antibiotic, lăsînd, practic, neinfluențată flora saprofită, care se dovedește rezistentă la dozele de streptomicină folosite *per os*.

În contrast cu administrarea parenterală, calea digestivă conferă streptomicinei o activitate antimicrobiană limitată în spațiu (numai în lumenul tubului digestiv), dar și o toxicitate redusă. Dintre acțiunile negative ale streptomicinei, atunci cînd se folosește calea orală, pot apărea manifestări digestive și alergice, celelalte fiind neîntîlnite în acest mod de administrare.

Manifestările digestive sînt constatate destul de rar, însă trebuie corect interpretate, deoarece deseori pot preta la confuzii de diagnostic. În prima sau a doua zi de administrare orală a streptomicinei, bolnavii pot avea *grețuri, vărsături* și *diaree trecătoare*, care, nefiind supărătoare, nu necesită modificarea schemei terapeutice. Acestea constituie expresia acțiunii iritante locale pe care o exercită antibioticul : minimă pentru mucoasa tubului digestiv, accentuată pentru țesutul muscular și pentru meninge. În general însă toleranța digestivă a streptomicinei este foarte bună, grețurile, vărsăturile și accelerarea tranzitului intestinal fiind rar întîlnite și de intensitate redusă. Doza de 250—500 mg pentru o dată, repetată la interval de 6 ore, timp de 5—7 zile, este suportată bine de bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Pe măsura obținerii unor preparate cu un grad înalt de purificare, acțiunea iritantă a streptomicinei (atît cea digestivă, cît și cea musculară) a scăzut mult în intensitate și ca frecvență.

Manifestările alergice sînt mai rar întîlnite în tratamentele orale cu streptomicină decît în cazul administrării parenterale și de intensitate mai mică. La scurt timp de la instituirea streptomicinoterapiei orale pot apărea erupții cutanate, senzația de lipsă de aer, edem Quinque.

Erupțiile cutanate (pruriginoase, eritematoase, papuloase, urticariene) inițial sînt localizate, apoi se generalizează. Durata lor este de cîteva zile, după care dispar, chiar în condițiile continuării tratamentului. În cazurile cu evoluție severă, erupția cutanată este însoțită de ascensiune termică (38°—39°,5), poliartralgii, poliadenopatie și scădere tensională ; suprimarea administrării streptomicinei, este obligatorie în aceste situații, deoarece este vorba de sensibilizarea marcată a organismului la acest antibiotic.

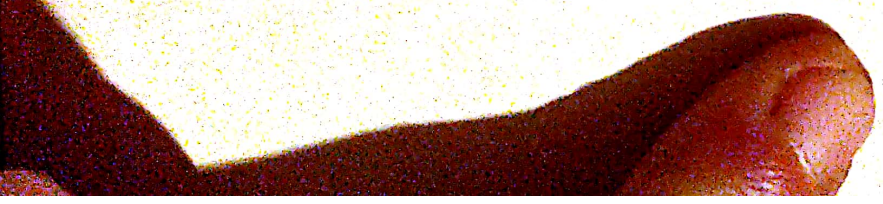
Ascensiunea termică poate apărea ca singură manifestare de hipersensibilizare sau, din contra, însoțește celelalte manifestări alergice. Dispare însă la scurt timp de la întreruperea tratamentului.

Senzația de lipsă de aer constituie expresia clinică a spasmului musculaturii bronșiolice care se produce în urma reacției antigen-anticorp. Cu toate că este supărătoare pentru bolnav, dispneea este lipsită de gravitate, deoarece dispare la scurt timp. La fel ca și senzația de sufocare poate apărea și *edemul Quinque*, a cărui evoluție este trecătoare și nu necesită măsuri terapeutice speciale.

Merită reținută părerea conform căreia unele dintre acțiunile nedorite ale streptomicinei, de importanță redusă constituie tot accidente de tip alergic (altele decît cele recunoscute clasic). Acestea constau în : *lăcrimare, scotoame, senzația de furnicături și înțepături ale buzelor și ale vîrfurilor degetelor*. Recunoașterea în antecedentele acestor bolnavi a diferitelor manifestări de sensibilizare și la alte substanțe medicamentoase (extracte hepatice, procaină etc.), constituie un argument în sprijinul patogeniei alergice a acestor ultime efecte secundare nedorite ale streptomicinei.

Întrucît sînt spontan reversibile, aceste manifestări alergice nu necesită precauții deosebite, în afara medicației sedative curente.

Eozinofilia — modificare hematologică rareori recunoscută ca expresie a sensibilizării organismului la streptomicină — este constatată și în cazul administrării orale a antibioticului. Ea apare după 2—3 zile de tra-



tament și se accentuează progresiv pe toată durata administrării, dispărînd la scurt interval de la suprimarea acesteia. Procentul eozinofilelor din sîngele periferic poate ajunge la 6-10-15, fiind însă citate și cazuri în care 50 pînă la 75% din numărul total al leucocitelor erau reprezentate de eozinofile.

Prin ea însăși, eozinofilia nu necesită întreruperea tratamentului, necomportînd nici o gravitate. Ce este însă important de reținut este faptul că ea poate constitui singura manifestare a hipersensibilizării; în majoritatea cazurilor, însă, eozinofilia însoțește manifestările cutanate sau ascensiunea termică.

Raritatea manifestărilor alergice în practică se datorește, în parte, și faptului că în terapeutică se folosește numai (sau aproape numai) streptomicina, care are un potențial alergizant mai scăzut decît dihidrostreptomicina.

Tulburările vestibulare și auditive — cele mai grave dintre accidentele terapeutice produse de streptomicină — sînt neîntîlnite în condițiile administrării pe cale orală a antibioticului. Cantitățile mici de substanță activă care se absoarbe din lumenul intestinal în urma administrării orale nu realizează concentrații sanguine care să indice tulburări vestibulare sau auditive.

Accidentele respiratorii care se produc în urma administrării în cavități (pleurală, peritoneală) a streptomicinei nu se întîlnesc în situațiile în care antibioticul este administrat pe cale orală. Pe această cale streptomicina nu are nici o influență asupra depolarizării produse de substanțele curarizante asupra plăcii motorii.

*

Utilizarea streptomicinei în tratamentul unor infecții intestinale — atît la copil, cît și la adult — pe calea orală este de un real folos în multe cazuri în care celelalte metode sau mijloace terapeutice s-au dovedit ineficiente. Totuși, trebuie să se aibă în vedere posibilitatea inducerii rezistenței microbiene, în special a bacilului Koch, de către cantitățile mici care se absorb intestinal și care trec în circulația generală, mai ales în administrările de lungă durată. În vederea evitării acestui accident terapeutic destul de grav, dar care se constată mai tîrziu, durata tratamentului oral cu streptomicină să nu depășească 5—7—10 zile, iar indicația să cuprindă numai infecțiile digestive cu germeni sensibili la acest antibiotic.

Scanned with OKEN Scanner

COLIMICINA

(Colistin)

Datorită acțiunii sale asupra bacililor gram-negativi, ca și a enterobacteriaceelor (salmonele, shigele, colibacili) colimicina — antibiotic extras din tulpinile de *Aerobacter colistirens* — este unul dintre preparatele cele mai folositoare în tratamentul infecțiilor tubului digestiv.

Solubilitatea sa foarte scăzută — proprietate fizică deosebit de importantă pentru terapeutică — permite realizarea unor concentrații intestinale foarte mari, care depășesc cu mult pe cele realizate în sînge de către antibioticele solubile. În lumenul intestinal, antibioticul își exercită acțiunea antimicrobiană fără să afecteze organismul-gazdă, toleranța locală (digestivă) a colimicinei fiind foarte bună. Pentru aceste calități, colimicina este indicată în tratamentul afecțiunilor intestinale cu germeni sensibili și în toate situațiile în care se urmărește sterilizarea tubului digestiv (preoperator în intervențiile asupra colonului, în sindroamele enterorenal, enterobiliar și enterobiliorenal, cînd se urmărește evitarea absorbției de germeni din intestin). În infecțiile urinare administrarea orală a colimicinei realizează numai sterilizarea intestinului, însă nu influențează manifestările renale (sau pe cele biliare). Pentru aceasta se asociază și tratamentul parenteral cu colimicină, care asigură concentrații mari de antibiotic în urină (mai mică însă decît concentrațiile din lumenul intestinal după administrare orală).

În terapeutică se folosesc două feluri de săruri ale colimicinei, și anume :

— sulfatul de colimicină, insolubil în apă, care se pretează numai la administrare orală, exercitîndu-și acțiunea exclusiv în lumenul tubului digestiv. Se prezintă în tablete a 250 000 u. și 500 000 u. ;

— sulfometatul sodic de colimicină, formă solubilă, care conferă antibioticului proprietatea de a se administra pe cale parenterală, asigurînd astfel concentrații sanguine și urinare crescute. Se prezintă în flacoane care conțin 500 000 u.

Administrarea orală în doză de 6 pînă la 8 milioane u./zi, timp de cîteva zile (în vederea sterilizării tubului digestiv, preoperator) sau timp

mai îndelungat și intermitent, în vederea evitării resorbției intestinale de germeni la persoanele cu întîrzieri ale tranzitului intestinal, nu produce practic nici un efect secundar nedorit. Cu toate că colimicina este un antibiotic ce se elimină aproape în totalitate în scaun sub formă nemodificată, ea nu produce manifestări de ordin digestiv iritativ. De altfel, acțiunea iritantă locală redusă permite ca acest antibiotic să se poată administra atît pe cale intramusculară, cît și local intraarticular, în aerosoli, în cavitatea articulară sau pleurală ; iritația meningiană produsă prin administrarea intrarahidiană face ca această cale să fie utilizată numai în mod excepțional.

Datorită solubilității reduse a sulfatului de colimicină, resorbția sa intestinală este minimă ; dovadă în acest sens, detectarea în urină a unor urme de antibiotic. (Indiferent de calea de administrare, în urină colimicina se elimină sub formă activă, nemodificată.) Dacă însă la adult cantitățile absorbite din intestin sînt minime, în schimb, la copii după administrarea orală se pot realiza concentrații sanguine destul de mari, care pot asigura și un efect general, nu numai local, intestinal. La această categorie de vîrstă pot apărea mai frecvent accidente terapeutice decît la adulți ; dintre acestea au importanță, mai ales *manifestările alergice*. După un timp relativ scurt de la instituirea tratamentului cu colimicină (mai tîrziu după administrarea orală, precoce după cea parenterală), bolnavii se pot plînge de *senzația de furnicături și înțepături ale buzelor, feței și degetelor ;* alteori, pot apărea *erupții cutanate* eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, generalizate sau localizate, care scad progresiv în intensitate. Sînt cazuri în care singura manifestare a sensibilizării organismului la colimicină o reprezintă *accesele de strănut,* în afara vreunei infecții sau iritații a căilor aeriene superioare.

De mică intensitate, manifestările alergice induse de colimicină diminuează și dispar spontan, chiar în condițiile continuării tratamentului antibiotic. Capacitatea sensibilizantă a colimicinei se datorește structurii sale chimice polipeptidice ; împreună cu polimixinele, bacitracina, tirotricina, neomicina și capreomicina, colimicina face parte din clasa antibioticelor cu structură polipeptidică (de altfel, colimicina este identică cu polimixina E). Indiferent de calea de administrare, existența unor cantități, chiar reduse, în sînge poate duce la declanșarea reacției antigen-anticorp, cu răsunetul său cutaneo-mucos.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizată cu discernămînt, colimicina constituie un valoros antibiotic folosit în administrare orală în tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale, în vederea sterilizării preoperatorii a tubului digestiv, ca și pentru diminuarea sau suprimarea resorbției intestinale a diferiților germeni (dintre care *Escherichia celi* ocupă locul principal). Totuși, în recomandarea acestei medicații trebuie să se țină seama de costul ridicat al tratamentului în raport cu cel al altor antibiotice sau chimioterapice cu același spectru de acțiune ; de aceea, este util să se facă apel la colimicină, în general, în cazurile rezistente la celelalte principii antimicrobiene.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIHELMINTICE

EXTRACTUL DE FERIGĂ
(Extractul de Filix mas)

Cunoscut încă din antichitate și folosit în scop antihelmintic, extractul de ferigă ocupă și astăzi un loc important în cadrul arsenalului terapeutic antihelmintic modern. Perfecționările aduse procedeelor de extracție a principiilor active antiparazitare au permis creșterea valorii terapeutice a extractului de ferigă, pe de o parte, și reducerea accidentelor medicamentoase, pe care le poate produce, pe de altă parte. Astfel, s-a ajuns la constatarea că *rizomul* (partea plantei care se află în pământ) — *rădăcina ferigii (Dryopteris filix)* masculine *(Filix mas)* este partea din plantă cea mai bogată în factori antihelmintici. Extragerea principiilor active din plantă se face cu ajutorul diferiților solvenți organici, dintre care eterul s-a dovedit a fi cel mai avantajos din acest punct de vedere.

Extractul eterat de *Filix mas* își datorește acțiunea sa antihelmintică în principal celor doi componenți : filmarona (care reprezintă circa 5/100 din extract) și acidul filixic. Filmarona, care din punct de vedere chimic este aspidino-filicină (formată din aspidinol și filicină), solubilizată în ulei, în concentrație de 10/100, este utilizată terapeutic în unele țări sub denumirea de ulei de filmaron.

Pe lîngă principiile active antihelmintice, extractul eterat de ferigă masculină mai conține și substanțe inactive din punct de vedere farmacodinamic : tanin, fenoli, glucide, săruri, — componente care sînt responsabile, în parte, de unele efecte secundare nedorite ale extractului.

Cu toate că s-a reușit să se obțină pe cale de sinteză preparate relativ simple plecîndu-se de la acidul filixic, acestea nu au fost introduse în terapeutică, deoarece nu au dat rezultate satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Extractul de ferigă masculină aste activ asupra cestodelor : *Taenia (saginata, solium)*, botriocefal *(Diphylobothrium latum)* și *Hymenolepis nana.*

Rezistența unor paraziți (ca, de exemplu, ascarizii și anchilostoma) se explică prin cuticula lor groasă, care împiedică pătrunderea substanțelor active în interiorul lor.

La tenie, a cărei cuticulă este redusă, pătrunderea substanțelor active din extractul de ferigă masculină se face mult mai ușor și pe toată suprafața corpului ; așa se explică eficacitatea preparatului față de cestode.

Mecanismul acțiunii antiparazitare a extractului de ferigă este comun cu al tuturor substanțelor vermifuge : inițial stimulare, iar ulterior paralizia musculaturii și a țesutului nervos al viermelui. Principiile active ale ferigii sînt în general toxice pentru protoplasma contractilă a paraziților, ca și a altor organisme superioare, de altfel (iepure, de exemplu).

În utilizarea terapeutică, extractul eterat de ferigă masculină poate produce diferite efecte nedorite, dintre care cele mai importante sînt : tulburările digestive, manifestările neuropsihice, tulburările respiratorii, cardiovasculare, vizuale, ca și modificările renale.

Tulburările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu extract eterat de ferigă, din cauza acțiunii iritante digestive extrem de puternice pe care o exercită acesta asupra mucoasei gastrointestinale. Bolnavii care primesc acest tip de medicație se plîng de *grețuri, vărsături și dureri epigastrice* care apar la scurt timp de la instituirea tratamentului ; incidența este cu atît mai mare, cu cît dozele folosite sînt mai mari (în general cele care depășesc 8—10 g) și cu cît preexistă o suferință gastrointestinală cronică (gastrită, duodenită, boală ulceroasă).

Tendința de a realiza concentrații mari de substanță activă în tubul digestiv — utilă din punctul de vedere al acțiunii antihelmintice — este dezavantajoasă pentru mucoasa intestinală, deoarece crește simțitor acțiunea iritantă locală.

Colicile abdominale, accelerarea tranzitului intestinal, cu eliminarea unor *scaune sanguinolente,* constituie expresia clinică a exagerării iritației mucoasei intestinului subțire și a colonului. Pe cale digestivă, prin vărsături și diaree, se pot pierde cantități importante de apă și electroliți, care pot fi, la rîndul lor, cauza unor tulburări de ordin general.

În vederea reducerii la minimum a acțiunii iritante digestive pe care o exercită extractul eterat de ferigă masculină, s-a încercat prepararea unor forme medicamentoase care să permită evitarea contactului extrac-

Scanned with OKEN Scanner

tului cu mucoasa gastrointestinală — nivel la care iritația este mai puternică. În acest sens, s-au realizat capsule gelatinoase care traversează stomacul și duodenul fără să elibereze substanța pe care o conțin (modalitate larg folosită în chimia farmaceutică); fiecare capsulă de gelatină conține 0,5 g extract eterat de *Filix mas*, ceea ce ușurează foarte mult administrarea preparatului.

Întrucît, pentru realizarea unei concentrații mari a extractului în tubul digestiv, în vederea asigurării unui contact cît mai întins în suprafață cu corpul parazitului, preparatul trebuie administrat înainte de masă; pentru reducerea acțiunii iritante digestive se poate folosi o poțiune calmantă gastrică. În acest sens, este recomandată cea care conține apă de mentă, de melisă și cloroformată, în părți egale de 40 ml, în asociere cu anestezină 1 g și sirop de codeină pînă la 150 ml, din care bolnavul va lua o lingură la două ore. Dacă totuși iritația digestivă persistă, se poate administra atropină în doză de 0,5 mg o dată, repetîndu-se, la nevoie, de 2—3 ori/zi.

Tot în vederea reducerii acțiunii iritante digestive, în special a segmentelor proximale ale tubului digestiv, se recomandă instilarea extractului eterat de ferigă masculină direct în duoden. Cantitatea totală de extract se amestecă cu circa 30 ml mucilagiu de gumă arabică (în scop protector) și cu 30 ml din soluția saturată de sulfat de sodiu, ceea ce permite reducerea timpului de staționare a extractului de ferigă în intestin, favorizînd eliminarea paraziților și reducerea iritației digestive.

Prin vărsături — în cazul în care acestea apar —, bolnavul poate elimina cantități echivalente cu 1—3 doze de extract eterat de ferigă masculină (0,5—1,5 g).

Indiferent de momentul în care au apărut, administrarea substanței trebuie continuată conform schemei terapeutice dinainte stabilite; se greșește mai puțin astfel, decît în cazul în care am suplimenta doza cu echivalentul pierderilor prin vărsături, deoarece se pot realiza supradozări ale substanței active.

În plus, este recomandabilă — chiar obligatorie — evitarea producerii vărsăturilor în cursul tratamentului teniazelor cu extract eterat de ferigă masculină — mai exact în ceea ce privește *Taenia solium* —, deoarece există riscul producerii cisticercozei.

Poate că aceste considerente au determinat recomandarea ca tratamentul cu extract eterat de ferigă masculină să fie precedat — indiferent de tipul parazitozei — de administrarea a 1,5—2 g bicarbonat de sodiu

repartizat în 3—4 prize a 0,5 g, la interval de 10 minute una de alta, după care, la un sfert de oră de la ultima priză, se poate începe tratamentul antihelmintic. Prin adoptarea acestei scheme terapeutice se realizează și pontențarea acțiunii antihelmintice a extractului de ferigă, ceea ce permite reducerea dozei cu aproximativ 1 g, fapt foarte important, dacă ne gîndim la toxicitatea mare a acestui preparat antihelmintic.

Lichidele și electroliții care se pierd prin vărsături și prin diaree necesită, în unele cazuri, reechilibrarea hidroelectrolitică, efectuată cu soluție fiziologică, pe cale subcutanată sau intramusculară, și cu soluție glucozată, administrată intravenos (concentrațiile de 10—15% sînt suficiente). Cantitățile totale de lichide necesare sînt în funcție de pierderile pe cale digestivă, la care se mai adaugă 100—200 ml.

Tulburările neuropsihice sînt relativ frecvent întîlnite, însă numai rareori sînt de importanță și gravitate mare. Dacă *astenia* și *cefaleea* sînt supărătoare, dar lipsite în general de gravitate, în schimb *tremurăturile membrelor, în special ale extremităților, și convulsiile* sînt greu suportate de bolnav și au anumită semnificație toxicologică.

Cu toate măsurile de prevedere, totuși, cantități mici de substanță activă sînt resorbite intestinal, ceea ce conduce la apariția în circulația generală a principiilor active din extractul eterat de ferigă masculină. Cum sistemul nervos are capacitatea de a reține și solubiliza extractul respectiv, la acest nivel se realizează concentrații mai mari decît la nivelul altor organe ; pe de altă parte, s-au constatat în măduva spinării concentrații superioare celor din segmentele celelalte ale sistemului nervos central.

Mecanismul de producere a tulburărilor neurologice este foarte probabil legat de acțiunea bifazică a extractului eterat de ferigă masculină asupra măduvei spinării : inițial stimulare, apoi inhibiție medulară.

Hiperreflectivitatea osteotendinoasă, convulsiile de tip tonic pledează în favoarea acestui mecanism de acțiune ; în cazul administrării unor doze mari sau cînd, din diferite motive, se absorb cantități mari de substanță, sînt afectate și celelalte etaje nervoase centrale (bulbul rahidian, cortexul).

În cazuri grave, datorite absorbției unor cantități mari de substanță, pot apărea *psihoze maniacale* la interval de cîteva zile de la administrarea extractului de ferigă și *crize catatonice tardive*. La copii, formele grave ale intoxicației se manifestă pe plan neurologic prin apariția *convulsiilor*

Scanned with OKEN Scanner

tonico-clonice, care se pot repeta pe o perioadă de cîteva săptămîni de la întreruperea tratamentului.

Apariția acestor tulburări neurologice impune administrarea unor sedative ale sistemului nervos central, în special barbiturice, pe cale parenterală, care asigură resorbția rapidă și eficacitate superioară, comparativ cu calea orală.

Fenobarbitalul este substanța cea mai utilizată în aceste situații, în doză de 100—200 mg o dată, putîndu-se repeta o nouă administrare după 1—3 ore. În cazuri grave, cînd convulsiile pun în pericol viața bolnavului, mai ales la persoanele în antecedentele cărora există accese convulsive, trebuie să se recurgă la calea intravenoasă, care asigură realizarea rapidă a unor concentrații crescute de barbituric în sînge (Evipan, Baytinal, Eunoctal).

Tulburările respiratorii sînt în general rar întîlnite în practică, însă, prin gravitatea lor, trebuie avute întotdeauna în vedere atunci cînd se recomandă tratamentul cu extract eterat de ferigă masculină. *Dispneea,* caracterizată prin modificarea frecvenței sau a ritmului respirator, *apneea periodică* trebuie să fie corect interpretate și corelate cu tratamentul antihelmintic, deoarece anunță instalarea paraliziei respiratorii.

Este vorba de acțiunea substanței asupra activității funcționale bulbare. Dacă faza inițială, stimulantă, nu este în general sesizată de către bolnav sau de medic, în schimb faza de inhibare și de paralizie bulbară este ușor constatată.

Administrarea stimulantelor centrului respirator — analeptice bulbare — este obligatorie atunci cînd apar tulburări respiratorii, iar în cazul paraliziei bulbare, respirația mecanică este singurul mijloc de a salva bolnavul.

Turburările cardiovasculare apar în general rar în practica terapeutică, poate datorită faptului că, neavînd repercusiuni grave sînt sesizate rar și nu întotdeauna corelate cu medicația antihelmintică.

Bradicardia este constatată mai ales — dacă nu exclusiv — la examenul obiectiv al bolnavului, deoarece, neavînd repercusiuni cardiohemodinamice, poate trece neobservată. Într-adevăr, scăderea frecvenței cardiace cu 10—15 contracții/min. nu are răsunet asupra economiei generale a organismului, chiar în condițiile desfășurării activității profesionale a bolnavului. Mecanismul de inducere a bradicardiei este legat de capacitatea principiilor active din extractul eterat de ferigă masculină de a produce întîrzierea transmiterii influxului nervos prin fasciculul His.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea forței de contracție a cordului este nesemnificativă în condițiile activității cardiace normale, însă poate fi cauză a decompensării cardiace la bolnavii cu diferite suferințe cardiovasculare aflate la limita compensării.

Scăderea forței de contracție — acțiunea inotrop-negativă pe care o exercită extractul eterat de ferigă masculină — constituie, alături de acțiunea cronotrop-negativă, mecanismul complex prin care se poate produce, în cursul tratamentului antihelmintic, tulburarea hemodinamicii, cu *hipotensiune arterială* consecutivă.

Colapsul cardiovascular este rar întîlnit în practică, însă impunînd o intervenție terapeutică de urgență, trebuie avut în vedere atunci cînd se recomandă tratamentul antihelmintic cu extract eterat de ferigă masculină.

Prăbușirea tensională este rezultatul unei complexe acțiuni a principiilor active din extractul de ferigă. La producerea acesteia participă trei factori :

— paralizia bulbară, cu hipotensiune de origine centrală ;

— scăderea forței de contracție a fibrei miocardice ;

— bradicardia, care accentuează și mai mult tulburările cardio-hemodinamice.

Prin acest mecanism se poate produce decompensarea cardiacă la bolnavii cu hipertensiune arterială, cu cardiopatie ischemică cronică de origine coronariană, la purtătorii diferitelor valvulopatii, fapt care impune prudență în administrarea acestui tip de medicație la acești bolnavi.

În cazul apariției colapsului, reechilibrarea hemodinamică se realizează prin administrarea de substanțe analeptice cardiovasculare, care readuc la normal funcțiile bulbare deprimate (Nicetamid, Benegrida, Micoren, Karion), și vasoconstrictoare periferice (adrenalină, noradrenalină, efedrină, hipertensină etc.). În același sens, este utilă recomandarea de a se ingera cafea neagră, avîndu-se însă în vedere acțiunea stimulantă nervos-centrală care poate agrava tulburările neurologice.

Tulburările vizuale sînt, în general, de gravitate mult mai mare comparativ cu toate celelalte efecte secundare nedorite ale extractului eterat de ferigă masculină, dat fiind ireversibilitatea unora dintre ele.

Xantopsia, ambliopia, cecitatea temporară și amauroza definitivă uni- sau bilaterală sînt accidente terapeutice grave, care atestă afinitatea particulară a principiilor active ale extractului față de nervul optic.

Scanned with OKEN Scanner

Xantopsia are, se pare, același mecanism ca și cea produsă de santonină. În ceea ce privește scăderea acuității vizuale, ambliopia și cecitatea, care apar precoce, acestea se datoresc spasmului vaselor retiniene — tulburare caracteristică primei zile de tratament. Pierderea definitivă a vederii la un ochi sau la ambii ochi apare în zilele următoare și se datorește atrofiei nervului optic — leziune ireversibilă.

Midriaza, care se constată uneori în primele zile după instituirea tratamentului antihelmintic, este lipsită de gravitate, fiind reversibilă ; ea este produsă de paralizia trecătoare a fibrelor netede circulare ale irisului.

Tulburările funcționale uterine pot apărea, uneori, la persoanele care urmează tratamentul antihelmintic cu extract eterat de ferigă masculină. Excepțional de rar diagnosticate sau sesizate, tulburările uterine reprezintă consecința, foarte probabil, a modificărilor vasomotorii induse de principiile active din extract. Este vorba de vasodilatația din teritoriul uterin produsă prin același mecanism ca și hipotensiunea și colapsul și, în plus, prin mecanism reflex. Acțiunea iritantă pe care o exercită extractul eterat asupra mucoasei intestinale se repercutează și asupra endometrului — aceste două structuri avînd unele caracteristici embriologice comune —, la nivelul căruia se produc congestia uterină și contracția masei musculare uterine. Dacă la persoane în afara sarcinii această acțiune se traduce, pe plan clinic, prin dureri pelviene difuze sau crampe (manifestări clinice care pot fi ușor etichetate drept colici intestinale), în condiții de nidație această acțiune se va solda cu eliminarea produsului de concepție. Acest fapt obligă la prudență în folosirea acestui tip de medicație la femeile gravide.

Tulburările funcționale renale sînt mai mult citate decît întîlnite în practica terapeutică. Decelate numai la examenul sumar al urinii, *albuminuria* și *hematuria* sînt puțin importante atît prin intensitate, cît și prin durată.

Cantitățile minime de substanțe active din extract care se absorb pe cale intestinală se elimină prin rinichi, exercitînd o acțiune iritantă asupra membranei glomerulare și a celei tubulare.

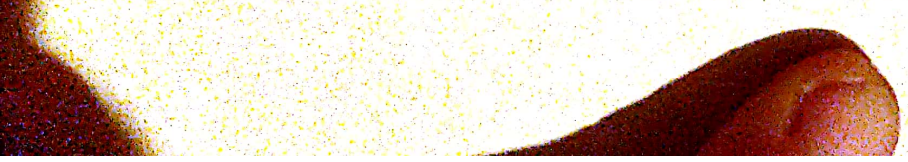
Se produce astfel creșterea cantității de proteine care trec prin filtrul glomerular (cu greutate moleculară pînă la 100 000) și chiar a hematiilor, fără posibilitate de retroresorbție tubulară ; acest fapt are drept consecință apariția, în urina definitivă, a hematiilor în număr crescut și

a albuminelor în cantități susceptibile de a fi dozate. În plus, poate apărea chiar și o substanță reducătoare, neidentificată încă.

În general, aceste tulburări funcționale dispar în cîteva zile, fapt care nu ridică problema unor măsuri terapeutice deosebite.

În vederea valorificării depline a acțiunii antihelmintice a extractului eterat de ferigă masculină și a reducerii la minimum a efectelor sale nedorite, este recomandabil să se respecte indicațiile privitoare la modul de administrare a preparatului. Întrucît este vorba de un preparat vermifug, și nu vermicid, pentru reușita tratamentului este important ca bolnavul să fie pregătit în vederea administrării medicației antihelmintice și a eliminării paraziților intestinali. Astfel, se recomandă ca înainte cu 2—3 zile de administrare, bolnavul să primească un regim alimentar consistent, însă ușor de asimilat, cît mai sărac în celuloză. În acest sens, se recomandă ca acesta să fie format din făinoase, cartofi, supe false, iaurt, lapte acidulat, dulciuri, ceai, cafea neagră. În pregătirea bolnavului pentru tratamentul cu extract eterat de ferigă masculină, se recomandă înlăturarea grăsimilor din alimentație atît înainte cu o zi sau două, cît și în timpul tratamentului. Această recomandare are la bază rațiunea conform căreia cantitatea de substanță absorbită este în funcție de compoziția conținutului intestinal și, în special, de substanțele capabile să solve principiile active ale extractului eterat de ferigă ; dintre acestea, cele mai importante sînt grăsimile și alcoolul.

Cu toate că în practică interzicerea grăsimilor sau a purgativelor uleioase este strict aplicată, pînă în prezent nu există o motivare experimentală precisă. Această conduită se bazează pe cercetări experimentale vechi, care au demonstrat că extractul de ferigă diluat în ulei de măsline și administrat pe cale orală omoară iepurele, în timp ce pentru martorul care a primit preparatul fără ulei, nu există nici un pericol. Cercetările de dată mai recentă au dovedit că resorbția principiilor active din acest extract nu este ușurată în urma solubilizării în ulei, ci, dimpotrivă, este îngreuiată. În practică însă, se menține încă modul de administrare fără uleiuri sau orice alte grăsimi. Se pare că grăsimile prelungesc durata de reținere a extractului de ferigă masculină în intestin, ceea ce ar permite, deci, un contact mai îndelungat al acestuia cu mucoasa digestivă, mărind astfel posibilitatea resorbției. În ziua precedentă, este recomandată o dietă lactată, iar seara, după un ceai cu biscuiți, se va da un purgativ salin (sulfat de sodiu sau de magneziu 30 g, dizolvat în 100—150 ml apă). A doua zi, dimineața, *à jeun*, bolnavul va lua o jumătate de pahar de soluție



de bicarbonat de sodiu în concentrație de 1—2% (astfel încît să totalizeze 1,5—2 g bicarbonat) sau o ceașcă cu cafea neagră, pentru a favoriza trecerea mai rapidă în intestin a substanței ce urmează a fi ingerată. Urmează apoi ingerarea capsulelor gelatinoase care conțin 0,5 g extract eterat de ferigă masculină, doza de 4—8 g repartizîndu-se în prize egale, administrate la interval de 15 minute, cîte două capsule de fiecare dată. La femei, doza este de 4—5 g, iar la bărbați, ceva mai mare, mergînd de la 5 pînă la 8 g, în funcție de starea generală, dezvoltarea somatică și vigoarea fizică. Nu pare lipsită de interes practic recomandarea unor autori de a se ingera fiecare doză cu un pahar de apă bicarbonatată 1%. După 30 de minute de la ultima doză, se va administra un purgativ salin. Expulsia viermelui are loc, de obicei, în următoarele două ore. Pentru evitarea ruperii parazitului sub greutatea proprie în timpul eliminării, se va recomanda bolnavului ca evecuarea să se facă într-un vas cu apă, preferabil caldă. Se va cerceta, în mod obligatoriu, dacă a fost eliminat și scolexul (în cazul teniazelor).

La două ore după administrarea purgativului, bolnavul poate servi o masă ușoară, formată din ceai, cafea neagră, făinoase, chefir.

*

Cu toate precauțiile care se iau pentru a crește valoarea terapeutică antihelmintică și a reduce accidentele terapeutice, totuși se mai poate întîmpla fie ca eliminarea paraziților să fie incompletă, fie să apară efecte secundare nedorite. În vederea evitării primului inconvenient, s-a recomandat administrarea extractului eterat de ferigă masculină, prin sondă, în duoden. În ceea ce privește acțiunile nedorite ale preparatului, acestea sînt în general proporționale cu doza, dozele minime nefiind lipsite însă de accidente. Astfel, se citează un caz mortal produs după administrarea de 4,5 g extract, în contrast cu doze de 10—12 g introduse pe sondă, tolerate perfect. Aceste date permit să se considere că doza toxică de extract eterat de ferigă masculină pentru om este puțin cunoscută. În general, aceasta depinde de natura și vechimea preparatului de ferigă, de doza însăși considerată în raport cu starea generală și dezvoltarea fizică a bolnavului.

Dat fiind incidența mare a accidentelor terapeutice la anumite categorii de bolnavi, este recomandabil să se evite administrarea extractului

Scanned with OKEN Scanner

eterat de ferigă masculină la copii sub vîrsta de 4 ani, la femei în perioada de graviditate, de alăptare sau în timpul menstruației, la persoanele cu suferințe preexistente ale aparatului digestiv, renal, cardiovascular și ale tubului digestiv ; de asemenea, este contraindicat acest tratament la bolnavii cu stare fizică precară, la bătrîni, la cei cu tulburări neuropsihice și în cazurile de alcoolism cronic.

SANTONINA

(Santonină)

Cu toate că arsenalul terapeutic antihelmintic s-a îmbogățit în ultimul timp cu substanțe cu activitate crescută și cu toxicitate redusă, santonina se mai folosește încă — din ce în ce mai rar, însă — în tratamentul ascaridiozei (unde constituie indicația majoră), al oxiuriazei și al anchilostomiazei.

Particularitatea modului de acțiune antihelmintică — expulzarea paraziților din intestin, fără ca aceștia să fie însă omorîți — impune o anumită conduită terapeutică (mod de administrare, posologie, asocieri medicamentoase), care îngreuiază administrarea santoninei. Experiențe mai vechi au arătat că, în soluție de santonină, ascarizii prezintă mișcări vii, urmărind parcă să iasă din soluție, fapt de observație care a stat la baza denumirii de „vermifug", dată acestui tip de substanțe antihelmintice.

Acțiunea vermifugă se exercită în două faze :

— inițial de excitație, caracterizată prin contracții puternice și prin creșterea tonusului musculaturii parazitului, ceea ce are ca urmare desprinderea acestuia de pe pereții intestinului și căderea sa în lumen, iar

— ulterior, se instalează o paralizie, viermele putînd fi apoi eliminat destul de ușor, datorită peristaltismului spontan al intestinului.

Plecîndu-se de la aceste constatări, efectuate *in vivo* pe intestin descoperit sau pe anse izolate în animal, s-a recomandat administrarea unui purgativ care să stimuleze peristaltismul intestinal, eliminînd astfel paraziții căzuți în lumen.

Dintre accidentele care pot greva utilizarea terapeutică a santoninei, cele mai importante sînt tulburările digestive, senzoriale, neuropsihice și cele renale.

Dacă în marea majoritate a cazurilor există un paralelism între doza de santonină folosită și intensitatea efectelor secundare nedorite, în schimb, în unele cazuri — în general foarte rare — pot apărea accidente toxice grave și chiar mortale, la doze utilizate curent ; astfel, se citează un caz mortal la un copil în vîrstă de 5 ani, care a decedat după administrarea a 25 mg santonină. La adult, însă, accidente grave se întîlnesc la doze care depășesc 0,50 g. Ca urmare, avîndu-se în vedere potențialul toxic al substanței la copii, este contraindicată administrarea santoninei sub vîrsta de 3 ani.

Tulburările digestive sînt întîlnite relativ rar în practică : pe de o parte, datorită redusei acțiuni iritante digestive a santoninei și, pe de altă parte, datorită duratei scurte a tratamentului (care în general nu depășește 3—4 zile).

Grețuri, vărsături, diaree, colici abdominale se constată, mai ales, în cazul folosirii unor doze mari, cînd acestea reprezintă manifestarea clinică a acțiunii iritante pe care santonina o exercită asupra mucoasei gastroduodenale și intestinale.

În majoritatea cazurilor, substanța este bine tolerată digestiv ; cu toate că în porțiunile superioare ale tractului digestiv se absorb cantități apreciabile de santonină, cea mai mare parte din cantitatea administrată se elimină prin scaun, netransformată. Pătrunderea în circulația generală a unor cantități mari de substanță — fie prin supradozare, fie datorită altor cauze care pot favoriza resorbția (grăsimi, alcool, substanțe alcaline) — poate genera manifestări toxice. Eliminarea prin bilă și prin mucoasa intestinului subțire realizează un adevărat ciclu enterohepatic al santoninei, particularitate farmacodinamică constatată și în cazul administrării subcutanate a substanței.

Tulburările senzoriale cu toate că sînt întîlnite și în cursul administrării altor substanțe antihelmintice, în cazul santoninei au particularitatea că afectează mai multe organe de simț, acțiunea precumpănitoare fiind asupra vederii. De asemenea, merită reținută sensibilitatea particular crescută a copiilor față de santonină, la această categorie de vîrstă constatîndu-se incidența cea mai mare a tulburărilor senzoriale.

Tulburările de vedere apar mai ales la doze mari, care se situează între 300 și 400 mg/zi ; cu intensitate diminuată, ele apar și la doze de 100 mg/zi.

Tulburarea de vedere caracteristică produsă de santonină este *xantopsia*. Într-o primă fază, a cărei durată este scurtă, obiectele apar subiec-

tului de culoare violetă-albăstruie, iar mai tîrziu se instalează xantopsia propriu-zisă ; în acest stadiu, obiectele slab luminate par a avea un halo gălbui, iar cele puternic luminate sau cele albe apar colorate în galben. Culoarea roșie este percepută ca portocalie, cea albastră ca fiind verde, iar violetul — drept cenușiu. Ceea ce impresionează însă cel mai mult pe bolnav este culoarea galbenă. În stadiile avansate ale intoxicației cu santonină, toate nuanțele tonurilor sau culorilor care se apropie de albastru tind să dispară, bolnavul fiind astfel incapabil de a mai deosebi culorile, toate obiectele apărîndu-i în nuanțe de galben. În fazele cele mai avansate bolnavii au halucinații vizuale (percepții fără obiect), mai ales în întuneric.

Cercetări cu ajutorul aparatului spectral evidențiază, la început, extinderea porțiunilor violet și roșu ale spectrului, iar mai tîrziu, dispația vizibilității pentru porțiunea violet-albastru și reducerea perceperii vizuale a celei roșii.

În vederea explicării mecanismului de producere a xantopsiei s-au emis două ipoteze, ambele fiind însă insuficient argumentate pentru explicarea acestui tip de accident medicamentos :

a) după unii autori, mediile ochiului ar fi colorate în galben de către santonina oxidată, ceea ce face ca galbenul să se suprapună tuturor culorilor ;

b) după alții, xantopsia reprezintă consecința unei cecități parțiale pentru violet, datorită afectării elementelor retinei sensibile la această culoare, ochiul devenind astfel insensibil la violet și relativ mult mai sensibil la culoarea complementară. Faptul că în prima fază bolnavul percepe obiectele ca avînd o culoare violetă-albăstruie se explică prin creșterea sensibilității elementelor respective ale retinei sensibile la violet.

În mod obișnuit, fenomenul durează cîteva ore, este reversibil în totalitate și lipsit de complicații.

Modificări ale gustului, mirosului și ale auzului se constată în multe cazuri, îmbrăcînd un aspect halucinatoriu.

Apariția tulburărilor senzoriale impune suprimarea imediată a administrării santoninei, pentru a evita ajungerea în faze mai avansate și mult mai grave ale intoxicației.

S-au descris și tulburări ale sensibilității tactile, în sensul creșterii gradului de sensibilitate, sau chiar *alterarea percepției tactile*, bolnavul devenind incapabil să recunoască obiectele (astereognozie).

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări funcționale renale se pot întîlni în cursul tratamentului cu santonină al diferitelor parazitoze intestinale. Acestea durează încă un timp după suprimarea administrării substanței, în ciuda faptului că în 24 de ore aceasta se elimină complet din organism.

Albuminuria și hematuria, decelate la examenul biochimic și microscopic al urinii, neavînd expresie clinică, pot trece neobservate. Constatarea prezenței în urină a albuminelor cu greutate moleculară puțin superioară celor care traversează în mod normal filtrul glomerular (100 000 față de 60 000) atestă existența unui mecanism iritativ glomerular renal și scăderea capacității tubulare de resorbție a acestor proteine. Hematuria are același mecanism de producere ca și albuminuria.

În mod normal, o mică cantitate de santonină se elimină și pe cale renală (1—3% din doza totală de substanță administrată), sub forma oxidată de α- și β-oxisantonina. Eliminarea începe la 20 de minute după administrare și se termină după 24 de ore. În cazul afecțiunilor glomerulo-tubulare renale, hepatice sau cardiace, eliminarea este mult prelungită, ceea ce poate accentua albuminuria și hematuria postsantoninică.

Trebuie semnalată, de asemenea, și posibilitatea modificării de culoare a urinii după tratamentul cu această substanță antihelmintică. Urina acidă se colorează în galben-intens, iar cea alcalină, în roz-roșu.

Colorarea urinii de către santonină a fost propusă (și utilizată de către unii autori) ca probă funcțională hepatică ; după administrarea unei doze de 30 mg santonină se compară culoarea urinii (alcalinizată) cu o soluție standard de eozină. Maximum de intensitate a culorii trebuie să apară după 3 ore ; întîrzierea apariției unei urini colorate denotă scăderea capacității de detoxifiere a ficatului.

Tulburările neuropsihice apar, în general, după administrarea santoninei în doze mari (situate în jur de 0,5 g). Ele se manifestă prin *cefalee, ameteli* — care reprezintă cele mai frecvente manifestări neuropsihice —, *hiperactivitate motorie, mergînd de la contracturi ale membrelor, pînă la convulsii tonicoclonice, halucinații, stare de slăbiciune, somnolență, comă.*

Evoluția tulburărilor neuropsihice produse de tratamentul cu santonină atestă existența unei acțiuni excitante asupra sistemului nervos central, urmată de deprimarea activității nervoase centrale. Aceasta din urmă se traduce prin deprimarea centrilor corticali, subcorticali și bulbari (scăderea amplitudinii și a frecvenței mișcărilor respiratorii, bradicardie).

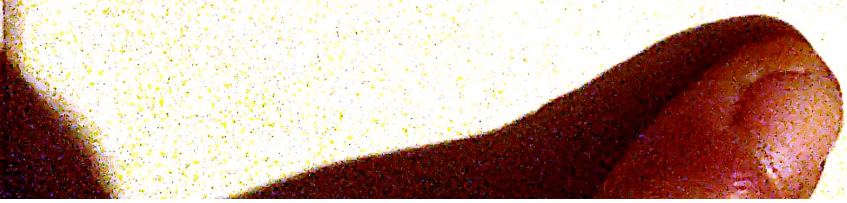
Scanned with OKEN Scanner

Intervenția precoce permite suprimarea manifestărilor neuropsihice în prima fază, prin administrarea unor sedative ale sistemului nervos central. Se folosesc în acest scop cloralhidratul, în doză de 2—4 *g per os* sau în clismă (în funcție de toleranța digestivă a bolnavului), barbiturice (Fenobarbital, 100—200 mg, administrat intramuscular, Ciclobarbital, Dormital), în cazuri grave recurgîndu-se chiar la narcoză.

*

Santonina — principiul activ din florile de *Cina* — este, la noi, practic singura formă întrebuințată. Tratamentul propriu-zis durează 3—4 zile (4 zile, în special la persoanele robuste). El trebuie precedat de o pregătire a bolnavului ; în acest sens, cu o zi sau două înainte, se recomandă o alimentație fără grăsimi, săracă în reziduuri, dar sărată (heringi, varză acră, zeamă de varză), pentru a produce iritația paraziților. În seara din ajunul instituirii tratamentului santoninic se va face o clismă. În dimineața administrării este recomandabil să se ingereze un pahar cu ceai îndulcit, 1—2 felii de pîine, după care, la circa 20—30 de minute, se dă santonina. Doza de 0,20 g/zi pentru un adult este considerată ca eficientă, repartizarea sa în 3 prize fiind unanim acceptată de cercetători. Prima doză va fi luată la o jumătate de oră de la masa amintită, iar următoarele, la interval de o oră fiecare. Alți autori recomandă administrarea a cite două doze de 50 mg după masa de dimineață și două doze după masa de seară. Tratamentul se repetă în același mod și cu aceeași posologie timp de încă două zile. Este preferabil însă ca în aceste două zile santonina să fie luată în trei prize la interval de o oră, după care atît în ziua a doua, cît și în a treia, la interval de 2 ore după ultima doză, se administrează un purgativ. De obicei, se dă un purgativ salin (sulfat de sodiu, 30—40 g) sau antrachinonic (Vegelax, Cortelax). În tot timpul tratamentului, bolnavul va respecta dieta strictă, bogată în sare, fără grăsimi, fără băuturi alcoolice, dar cu făinoase, supe false, zarzavaturi, fructe și lactate.

În tratamentul enterobiazei, fiind necesar un tratament mai îndelungat, dozele zilnice de santonină sînt mai mici. Astfel, la adult se dau 0,10 g/zi, timp de 5—6 zile, recomandîndu-se apoi un purgativ vegetal (Revent, Sena sau amestec de sirop de mană, lactoză). La copii, doza necesară este de 10 mg/an de vîrstă, în general cu modificări după caz (la cei debili trebuie să fie mai mică, iar la cei robuști această doză poate fi



depășită). Ca purgativ la această categorie de vîrstă este utilă pulberea de licviriție compusă. Aceasta conține, pe lîngă zahăr, și rădăcină de *Glycyrrhiza glabra*, fruct de fenicul, coajă de frangulă și sulf precipitat, ceea ce asigură o rapidă și ușoară evacuare. În plus, dat fiind gustul agreabil, copiii o iau cu plăcere.

Indiferent de vîrsta bolnavului, purgativul este absolut necesar, deoarece santonina produce doar paralizia musculaturii viermilor, fără a-i omorî însă ; prin evacuarea conținutului intestinal, purgativul favorizează și eliminarea paraziților.

Se folosește, prin tradiție, ca purgativ calomelul, fie după administrarea santoninei, fie concomitent cu aceasta. Justificarea farmacodinamică a acestei asocieri constă în acțiunea coleretică a calomelului, santonina fiind mai activă în prezența acizilor biliari ; pe de altă parte, dat fiind dozele mici de calomel utilizate (0,15 g o dată, 2—3 doze/zi, timp de 2—3 zile), incidența accidentelor terapeutice este redusă. Cu toate acestea, mulți practicieni sînt de părerea să se renunțe la folosirea calomelului, deoarece poate da, uneori, manifestări toxice destul de grave. Este cunoscut faptul că în amestec cu substanțe organice, mai ales în condiții de umiditate, calomelul se poate transforma în sublimat corosiv ; această transformare avînd loc în organism, se pot produce leziuni renale severe.

Pentru aceste eventuale accidente terapeutice induse de calomel, cu toate că mulți autori (în special străini) îl întrebuințează cu rezultate bune, este recomandabil să se evite asocierea acestuia cu santonina.

Pentru valorificarea deplină a acțiunii antihelmintice a santoninei și pentru reducerea la minimum a efectelor sale nedorite, este contraindicată administrarea substanței la bolnavii cu suferințe gastrointestinale, renale, hepatice și la comițiali (la aceștia din urmă tratamentul antihelmintic putînd precipita crizele convulsive).

Repetarea tratamentului, dacă este necesară, se poate efectua după minimum 3 săptămîni, fără riscuri.

SULFUL

Întrebuințat mult timp ca substanță antihelmintică, fiind activ în special în enterobiază, sulful este astăzi în general, depășit de alte preparate antihelmintice moderne. Cu toate acestea, datorită toxicității sale reduse, se mai folosește încă, cu rezultate bune, în enterobiază, pentru tratamentul de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

În medicină sulful se folosește sub trei forme și anume :

— *Sulful sublimat,* denumit și „floare-de-sulf", se prezintă sub formă de pudră galbenă, fără miros, insolubilă în apă ; se obține prin condensarea vaporilor de sulf. În terapeutică este folosit numai pentru uz extern, deoarece prezintă impurități, dintre care cele mai toxice sînt acidul sulfuric și acidul sulfuros.

— *Sulful sublimat depurat* se obține prin spălarea și purificarea sulfului precipitat industrial. Este o pulbere neutră, care poate fi utilizată pentru uz intern, fiind de altfel forma sub care se folosește în tratamentul enterobiazei.

— *Sulful precipitat* se prezintă sub forma unei pulberi foarte fine, de culoare galbenă-deschisă, obținută de obicei prin reacția acidului clorhidric asupra polisulfurii de sodiu. Este folosit în general pentru uz extern, în loțiuni și pomezi, și foarte rar pentru administrare orală.

Administrat *per os,* sulful se elimină în parte ca atare, în parte formează sulfuri la nivelul intestinului. Acestea sînt iritante pentru mucoasa intestinală și mai ales pentru colon, avînd drept urmare stimularea peristaltismului intestinal ; de aci, folosirea sulfului ca purgativ. Tot în acest sens acționează și hidrogenul sulfurat rezultat din descompunerea sulfurilor, care, de altfel, este prezent în intestin și în mod normal ; hidrogenul sulfurat constituie, alături de celuloză și distensia mecanică, unul dintre stimulii fiziologici ai peristaltismului intestinului gros.

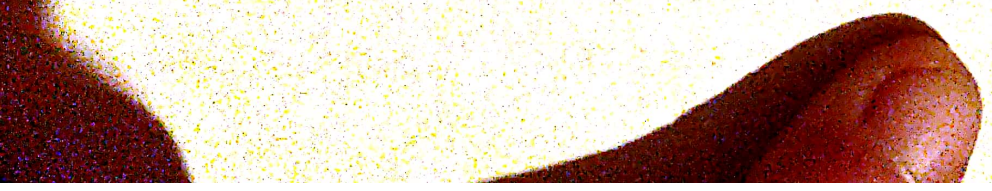
El ia naștere, în mod normal, din activitatea florei intestinale de putrefacție.

Cantitatea de hidrogen sulfurat care se formează în urma administrării orale de sulf este, pe lîngă alți factori, în funcție de gradul de diviziune, de dimensiunea particulelor de sulf ingerate. Astfel, cu cît diviziunea va fi mai mică, cu atît se va forma hidrogen sulfurat în cantități mai mari și mult mai ușor, datorită unei suprafețe de reacție mai mari.

O proporție variabilă din sulful ingerat (în funcție de gradul de diviziune), cuprinsă de obicei între 10 și 40%, se absoarbe ca sulfură de hidrogen sau sub formă de hidrogen sulfurat.

Eliminarea se face pe cale respiratorie, ca hidrogen sulfurat, sau pe cale renală, sub formă de sulfați sau diferite combinații organice.

Atît sulfurile, cît și hidrogenul sulfurat sînt toxice pentru organismele vii, deci și pentru paraziții intestinali. Pe lîngă aceasta, datorită acțiunii sale purgative contribuie, de asemenea, la eliminarea paraziților



Scanned with OKEN Scanner

intestinali. Acesta este, de altfel, motivul pentru care sulful este folosit în tratamentul enterobiazei, oxiurii fiind paraziții intestinali cei mai sensibili la sulf.

Ca antihelmintic, sulful a fost reluat în ultimii ani și folosit în oxiuriază fie sub formă de sulf precipitat, fie sub formă de sulf depurat.

Doza terapeutică este considerată, de majoritatea autorilor, 50 mg/an de vîrstă pînă la 1 g, pentru vîrsta de 14 ani ; la adult, 3 g sulf/zi sînt suficiente pentru a-și exercita acțiunea antihelmintică. Doza zilnică se repartizează în trei prize egale, administrate în timpul meselor. Durata unei cure este de 5 zile consecutiv, putîndu-se efectua 3—5 cure, cu pauze între ele de cîte 4—5 zile. Dacă între cure se face o pauză mai mare de 10 zile, se pierde efectul obținut prin tratamentul anterior și întreaga schemă terapeutică trebuie reluată.

Bolnavul nu necesită nici un fel de pregătire anterioară.

Este recomandabil ca administrarea sulfului să se asocieze cu măsuri riguroase de igienă. De asemenea, sînt utile (chiar obligatorii, după unii autori) clismele cu apă sărată (o jumătate de linguriță la un pahar de apă) sau cu soluție de bicarbonat de sodiu 1%, urmate de aplicarea perianală a unui unguent mercurial sau, mai bine, a precipitatului galben de mercur în concentrație de 1—2%.

Pentru ușurarea tratamentului, autorii români au recomandat folosirea comprimatelor de sulf depurat, care conțin 0,2 sau 0,5 g sulf pe comprimat, ceea ce permite o mai corectă dozare a substanței.

Administrat în aceste doze și în timpul mesei, sulful este bine tolerat. Rareori se constată efecte secundare nedorite, care, fiind lipsite de gravitate, constituie mai mult incidente terapeutice. Astfel, uneori, substanța poate produce *scaune diareice* însoțite de *colici abdominale*, care dispar prin reducerea dozei sau întreruperea temporară (pentru 1—2 zile) a administrării preparatului ; la reluarea tratamentului, în general nu mai apar astfel de manifestări digestive.

Aceste tulburări se datoresc exagerării acțiunii de stimulare a peristaltismului intestinului gros de către hidrogenul sulfurat, format în exces; s-a constatat apariția mai frecventă a diareei și a colicilor abdominale după administrarea sulfului precipitat foarte fin divizat. Acesta, prin degajarea bruscă și în cantitate mare a hidrogenului sulfurat, nu este indicat pentru uz intern.

Pentru administrare orală se folosește mai mult (sau numai) sulful depurat, care, fiind divizat mai puțin fin, nu provoacă astfel de neplăceri.

Scanned with OKEN Scanner

Altă neplăcere pe care o produce sulful este *mirosul neplăcut al respirației*, ca urmare a eliminării pe cale respiratorie, a hidrogenului sulfurat absorbit la nivelul intestinului. (Fiind o substanță volatilă, hidrogenul sulfurat este eliminat prin respirație, imprimîndu-i acesteia un miros neplăcut, caracteristic.)

Eficacitatea tratamentului oxiuriazei cu sulf este apreciată la 40—45% vindecări, proporție apropiată de cea obținută cu violet de gențiană sau cu fenotiazină, substanțe care sînt în general mai toxice și mai puțin bine tolerate.

HIDROCARBURILE ȘI DERIVAȚII HIDROGENAȚI

BENZINA

Utilizată multă vreme în medicina populară ca antihelmintic, cu timpul benzina a fost înlăturată din arsenalul terapeutic antiparazitar. Ulterior, însă, s-a reluat parțial întrebuințarea sa în unele helmintiaze.

Obținută prin distilarea fracționată a petrolului, benzina este constituită dintr-un amestec de hidrocarburi conținînd între 5 și 10 carboni (pentani, hexani, heptani, octani etc.).

Cercetările efectuate *in vitro* și *in vivo* au evidențiat că benzina are acțiune toxică asupra teniilor, ascarizilor, anchilostomei și oxiurilor în concentrații slabe, de 2—3%; ea produce paralizia musculaturii paraziților intestinali, astfel încît aceștia, căzînd în lumenul intestinal, sînt antrenați o dată cu conținutul intestinului și eliminați prin scaun.

La adult s-au administrat circa 60 ml benzină distilată, în amestec cu:

— mucilagiu de gumă arabică, pentru : diminuarea absorbției digestive a benzinei, scăderea acțiunii iritante asupra mucoasei gastrointestinale și pentru modificarea gustului ;

— ulei de mentă, cîteva picături, în vederea corectării gustului neplăcut al benzinei.

La copil, doza este de 20 ml pentru vîrsta de 2—5 ani, și de 30 ml pînă la 14 ani.

După două ore de la administrarea benzinei bolnavul trebuie să primească un purgativ, care să faciliteze eliminarea paraziților paralizați ; în acest sens se recomandă purgativele saline (sulfatul de sodiu sau de magneziu, în doză de 30 g, solvit în 200—300 ml apă).

Scanned with OKEN Scanner

Benzina administrată *per os* se absoarbe digestiv încet, în cantități mici ; ea nu este hidrosolubilă, însă are o puternică capacitate dizolvantă a lipidelor. Pentru a fi evitat parțial acest inconvenient s-a recomandat administrarea benzinei direct în duoden, prin sonda Einhorn.

Cu toate că se absorb cantități mici, acestea sînt suficiente pentru a produce amețeli, cefalee, stare de somnolență — manifestări clinice asemănătoare cu starea de beție. Bolnavul are senzația de cald, expresie a vasodilatației cutanate pe care o produce benzina, evidentă de pildă la nivelul feței, care apare roșie, vultuoasă. În unele cazuri, iritația gastro-duodenală este pe prim-plan, ceea ce duce la apariția grețurilor și vărsăturilor, care pot determina pe bolnav să refuze altă dată acest tip de medicament.

În administrare externă, în clisme, benzina este încă utilizată, în concentrații și cantități mici, în comparație cu cele orale. Dar și aici acțiunea iritantă locală — anorectală — se poate manifesta prin tenesme rectale și chiar sîngerarea unor hemoroizi, inactivi pînă atunci.

Aceleași accidente terapeutice — digestive, neuropsihice și vasomotorii — pot apărea în cursul administrării orale a diferitelor distilate de țiței, în scop antineoplazic — punct de vedere fără o bază științifică experimentală sau clinică.

*

Prima hidrocarbură halogenată întrebuințată în tratamentul parazitozelor intestinale a fost cloroformul, încă din anul 1885, împotriva anchilostomei minerilor ; au urmat apoi tetraclorura de carbon și tetracloretilenul, pentru tratamentul aceleiași afecțiuni.

Cercetările efectuate în vederea obținerii unor derivați halogenați cu acțiune antihelmintică superioară au condus la concluzia că activitatea antihelmintică este în funcție, printre altele, de gradul de solubilitate în apă a substanței respective.

TETRACLORURA DE CARBON

Utilizarea acesteia în tratamentul antiparazitar se bazează pe proprietatea pe care o posedă : produce paralizia și chiar moartea anchilostomei *(Ancylostoma)* și a parazitului *Necator americanus*, după o perioadă inițială de excitație.

Înainte de îmbogățirea arsenalului terapeutic antihelmintic cu substanțe active și cu acțiuni nedorite de mică importanță tetraclorura de carbon se folosea, deseori cu succes, în oxiuriază, anchilostomiază și chiar în ascaridioză. Dat fiind însă toxicitatea sa, care este, în majoritatea cazurilor, mult superioară suferinței produse de parazitoza însăși, ea a fost tot mai mult părăsită, astăzi puțini fiind cei care o mai folosesc.

Tetraclorura de carbon are o acțiune iritantă locală asupra tegumentelor și mucoaselor mai mică decît cea a cloroformului, ceea ce a determinat introducerea sa în terapeutica antihelmintică, în locul acestuia. Datorită iritației locale asupra mucoaselor linguală și gastrică substanța are gust ușor arzător, iar după ingerare produce o senzație de căldură epigastrică ; acțiunea iritantă asupra mucoasei intestinale se traduce prin stimularea peristaltismului, cu accelerarea tranzitului intestinal. Pătrunsă în circulația generală, produce efecte de deprimare a sistemului nervos central, asemănătoare celor generate de cloroform sau de alte substanțe narcotice ; substanța deprimă, în primul rînd, centrii nervoși superiori, în circulația generală, produce efecte de deprimare a sistemului nervos este paralelă cu concentrația sanguină, fiind mai intensă în cazul administrării tetraclorurii de carbon pe cale inhalatorie. De obicei, după administrarea orală, datorită pătrunderii, unor cantități mici de substanță, manifestările din partea sistemului nervos sînt minime și constau în amețeli și ușoară stare de somnolență. Ca și cloroformul, tetraclorura de carbon are acțiune deprimantă directă asupra funcțiilor miocardului. Datorită deprimării inotrope și tonotrope și deprimării activității centrilor vasomotori, în cazul unor concentrații sanguine mai mari de tetraclorură de carbon, se constată *hipotensiune arterială*. În plus, substanța produce diferite tulburări metabolice dintre care mai importante sînt : scăderea rezervelor de glicogen, cu producerea hipoglicemiei, scăderea calcemiei și a lactacidemiei.

Absorbția digestivă a tetraclorurii de carbon administrate pe cale orală se face cu atît mai rapid, cu cît în intestin există o cantitate mai mare de substanțe capabile să dizolve tetraclorura de carbon, cum ar fi, de exemplu, grăsimile și alcoolul. În plus, timpul de stagnare a substanței în intestin (în stomac nu se absoarbe) influențează absorbția, tetraclorura de carbon fiind absorbită încet, dar constant. În urma administrării unei singure doze care trece repede prin intestin, absorbția este mult mai mică decît în cazul aceleiași cantități date, însă, în doze fracționate. De asemenea, pentru a se reduce la minimum absorbția se interzic grăsimile și

Scanned with OKEN Scanner

alcoolul, iar după administrare se recomandă un purgativ salin. Totuși, nu există dovezi convingătoare experimentale care să ateste că tetraclorura de carbon se reabsoarbe mai activ în prezența grăsimilor ; în ceea ce privește alcoolul, numai concentrații foarte mari (de 97%) ale acestuia îi măresc viteza de absorbție.

În cazul anchilostomiazei grave, resorbția digestivă a tetraclorurii de carbon poate fi foarte mult crescută, datorită leziunilor mucoasei intestinale provocate de parazit. Absorbția crește dacă, concomitent, se administrează un acid diluat și scade datorită bicarbonatului de sodiu, citratului de sodiu sau sulfatului de magneziu.

Sub forma de vapori (inhalație), absorbția este mult mai mare, concentrația de 1/1 000 în aerul atmosferic este limita superioară admisă pentru ca aerul să poată fi respirat, fără a avea efecte imediate asupra organismului.

Tetraclorura de carbon pătrunsă prin epiteliul intestinal trece, o dată cu grăsimile, prin conductul limfatic toracic, de unde este vehiculată apoi în circulația generală. Fiind o substanță volatilă, o parte se elimină prin căile respiratorii, începînd încă din primele minute după administrare ; *aerul expirator capătă un miros caracteristic și un gust dulceag*, asemănător celui dat de cloroform. La nivelul ficatului, tetraclorura de carbon este în parte descompusă, în parte eliminată prin bilă, din nou în intestin ; o altă parte se elimină pe cale renală. Alcoolul pare a înlesni eliminarea renală a substanței, favorizînd însă și apariția leziunilor renale. În cazul în care substanța a fost administrată pe cale orală — modalitate terapeutică folosită în parazitoze — o parte din ea se regăsește în fecale, dizolvată în grăsimi și acizi grași.

Toxicitatea substanței este mare, chiar în condițiile tratamentului antihelmintic, unde dozele sînt mici și administrarea se reduce la o singură zi. În acest caz predomină tulburările digestive (grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree), ca expresie a acțiunii iritante pe care o exercită substanța asupra mucoasei intestinale. Pot apărea tulburări funcționale hepatice, datorită acțiunii distructive pe care o are substanța asupra parenchimului hepatic (de altfel, tetraclorura de carbon se folosește în medicina experimentală pentru producerea leziunilor de necroză hepatică), și renale (albuminurie, cilindrurie, retenție azotată, oligurie). Leziunile hepatice sînt similare cu cele date de cloroform (necroză centrală difuză), iar cele renale sînt de tip nefrotic. Interesant apare faptul că, spre deosebire de manifestările digestive care apar imediat, tulburările renale apar

Scanned with OKEN Scanner

după 5—10 zile de la administrarea tetraclorurii de carbon, ceea ce poate crea, uneori, serioase dificultăți de diagnostic.

De asemenea, pot apărea tulburări de vedere — reducerea cîmpului vizual pentru vederea colorată —, ca și iritații ale tegumentelor și ale mucoaselor (conjunctivală, bronșică, intestinală). Datorită, în parte, atingerii hepatice și, în parte, acțiunii mielotoxice a tetraclorurii de carbon, pot apărea *anemii severe de tip hipercrom macrocitar*.

Atît experimental, cît și clinic s-a stabilit importanța pe care o au dieta și o serie de substanțe în apariția efectelor toxice hepatice ale tetraclorurii de carbon. Astfel, administrarea concomitentă a unei diete bogate în grăsimi predispune la leziuni hepatice. Aceasta ar fi urmarea îmbogățirii în grăsimi a ficatului, fapt care ar favoriza realizarea unor concentrații crescute locale ale tetraclorurii de carbon, contribuind astfel la apariția acțiunii hepatotoxice. Pe de altă parte, dieta bogată în proteine crește rezistența față de acțiunea toxică hepatică a cloroformului și a tetraclorurii de carbon. Este probabil că hidrocarburile clorinate, au capacitatea de a inactiva sistemele enzimatice sulfhidrilice din ficat și din rinichi, această acțiune fiind inactivată de cisteină și metionină. În schimb, dieta bogată în glucide protejează celula hepatică prin creșterea conținutului de glicogen al ficatului, ceea ce conduce la economisirea proteinelor. Experimental, s-a dovedit o bună protecție a animalelor de laborator față de acțiunea nefrotoxică a tetraclorurii de carbon prin administrarea unor acizi care se formează, de obicei, în ciclul Krebs ca : acidul succinic, acidul fumaric, acidul malic. Această acțiune ar fi urmarea unei activări a metabolismului aerob al glucidelor, respectiv a respirației celulare, întrerupt de către tetraclorura de carbon. Acizii din ciclul Krebs nu ar interveni direct în acțiunea de protecție, ci indirect, contribuind, probabil, la producerea unei cantități mai mari de acid oxalacetic.

În cazul accidentelor digestive marcate, care apar după administrarea tetraclorurii de carbon în scop antihelmintic, se recomandă să se facă spălături gastrice — dacă substanța a fost ingerată cu puțin timp înainte —, urmate de administrarea unui purgativ salin. Eventualele scăderi tensionale nu vor fi tratate cu substanțe vasoconstrictoare simpaticomimetice (deoarece acestea pot produce aritmii grave — fibrilație ventriculară), ci cu analgetice cardiovasculare.

Ca antihelmintic, tetraclorura de carbon este indicată, încă, de unii autori în tratamentul anchilostomiazei și mai puțin în ascaridioză, enterobiază și teniaze. Doza pentru adult este de 3 ml, substanța fiind înglobată

în capsule gelatinoase, care se înghit fără a se mesteca. Spargerea capsulelor va conduce la eliberarea în cavitatea bucală a tetraclorurii de carbon care va fi inhalată în totalitate, ceea ce va crește incidența și gravitatea tulburărilor toxice.

Doza totală se repartizează în 3 prize, luate la interval de 30—60 minute. După cel mult trei ore și cel puțin o oră de la ultima administrare se va da un purgativ salin, de preferință sulfat de magneziu sau citrat de magneziu. Purgativul este obligatoriu, deoarece în lipsa acestuia se va produce resorbția masivă a tetraclorurii de carbon și vor apărea, sigur, manifestări toxice. Dacă s-a dovedit ineficace, purgativul trebuie administrat din nou după 2—3 ore, în vederea eliminării substanței din intestin.

Ca măsuri de prevedere se recomandă ca, înainte cu una sau două zile de instituirea tratamentului cu tetraclorură de carbon, bolnavul să primească o alimentație bogată în calciu, lapte și glucide. În seara din ajunul tratamentului se vor bea numai lichide, iar dimineața se vor ingera capsulele și purgativul. Alimentația din zilele următoare (4—6 zile) trebuie să fie bogată în glucide și în metionină (administrată ca atare din afară sau prin alimente). Alcoolul este interzis, ca și grăsimile de altfel, cîteva zile înainte și timp de 10—14 zile după administrarea tetraclorurii de carbon. Cu toate că sînt autori care recomandă repetarea tratamentului după un interval de o lună, totuși, este indicat ca, în caz de insucces, să se renunțe la acest medicament, făcîndu-se în acest scop apel la alte substanțe antihelmintice, mai active și mai puțin toxice.

Există încă preparate comerciale care conțin tetraclorură de carbon asociată cu ulei de *Chenopodium*, care, cu toate că conțin doze mai mici din fiecare substanță, sînt totuși destul de toxice. La fel de toxic pare și amestecul tetraclorură de carbon + Ascaridol.

★

Cu toate că tetraclorura de carbon este o substanță antihelmintică eficientă și în același timp foarte ieftină, datorită toxicității sale mari, are numeroase contraindicații. Din pricina pericolelor pe care le prezintă tetraclorura de carbon, este puțin întrebuințată în țara noastră și în general în Europa. Utilizarea sa poate intra în discuție numai în cazurile

de infestare cu *Necator americanus* și atunci cînd nu s-au obținut rezultate cu celelalte medicamente antihelmintice.

Din aceste motive, tetraclorura de carbon nu figurează în Farmacopeea Română.

HEXILREZORCINA

Folosită în terapeutică încă de acum peste 100 de ani, pentru acțiunea sa dezinfectantă urinară, hexilrezorcina a fost ulterior introdusă în arsenalul medicamentos antihelmintic, unde s-a dovedit activă asupra infestărilor cu ascarizi, oxiuri, *Hymenolepis nana*, tricocefali și chiar în cele cu anchilostoma.

Substanță colorantă, derivat de rezorcină, hexilrezorcina a constituit obiectul a numeroase studii clinice și de laborator, în vederea evaluării științifice a acțiunilor sale terapeutice. În ce privește antisepsia urinară pe care o realizează, ea se situează cu mult în urma chimioterapicelor și antibioticelor moderne, astfel încît astăzi ea nu mai este folosită în tratamentul infecțiilor urinare. În schimb, acțiunea antihelmintică cu un spectru atît de larg face ca și astăzi, în condițiile unei bogate game de substanțe antihelmintice, să fie utilizată cu succes în multe cazuri. De altfel, majoritatea autorilor sînt unanimi în aprecierea ca în ascaridoză — parazitoza cea mai net influențată de hexilrezorcină — rezultatele bune ajung la 75% după o singură cură, și la 90%, după cea de-a doua cură de tratament. Proporția mare de vindecări (pînă aproape de 100%) și capacitatea substanței de a omorî paraziții — fiind printre puținele substanțe vermicide utilizate în terapeutică — constituie principalele particularități farmacodinamice ale hexilrezorcinei.

Cercetarea sistematică a derivaților alchilați ai rezorcinei a condus la constatarea că acțiunea antihelmintică este cu atît mai intensă, cu cît numărul de atomi de carbon ai radicalului substituit este mai mare, propil-, butil sau amilrezorcina fiind slab-active în comparație cu hexil — și heptilrezorcina — derivații cu cea mai puternică acțiune antihelmintică.

În practica terapeutică se folosește însă numai hexilrezorcina.

Deși puțin solubilă în apă (aproximativ 1/1 000—1/2 000), hexilrezorcina are proprietatea de a fi mult mai solubilă în protoplasma paraziților, asupra căreia este activă, din care cauză pătrunde cu ușurință în

corpul acestora. Pătrunderea se face atît prin cuticula viermelui, cît și pe cale digestivă. Cercetările experimentale au evidențiat următorul fapt : cu cît numărul atomilor de carbon din lanțul lateral al radicalului alchilic este mai mare, cu atît substanța pătrunde mai ușor în corpul parazitului. Probabil aceasta constituie și explicația diferenței intensității acțiunii antihelmintice a derivaților rezorcinei. De altfel, hexilrezorcina reprezintă una dintre puținele substanțe antihelmintice care pătrund prin cuticula ascarizilor ; mai mult chiar, adaosul de substanțe tensioactive (bilă, săpunuri inverse etc.) mărește sensibil capacitatea de penetrare a substanței.

Pătrunzînd în corpul ascaridului, hexilrezorcina produce, după o primă fază de excitație, paralizia musculaturii acestuia. Contestată de majoritatea autorilor, faza de excitație inițială, chiar dacă este prezentă, este de scurtă durată și de intensitate mică, ceea ce face ca, practic, în timpul tratamentului cu hexilrezorcină al ascaridiozei, să nu apară procesul de eratism parazitar.

Deoarece această substanță antihelmintică este capabilă să determine distrugerea parțială a cuticulei viermilor, sucurile digestive pot să acționeze asupra parazitului în așa fel, încît, după administrarea de hexilrezorcină, în scaun pot apărea atît viermi întregi, cît și fragmente mai mult sau mai puțin digerate.

Utilizarea terapeutică a hexilrezorcinei în scop antihelmintic este grevată de unele efecte secundare nedorite, dintre care cele mai importante sînt cele digestive, cardiovasculare și manifestările alergice.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente și cele mai importante dintre toate acțiunile negative ale hexilrezorcinei, *grețurile, vărsăturile, durerile epigastrice, senzația de arsuri epigastrice, colicile abdominale* fiind întîlnite, în diferite grade de intensitate, la majoritatea persoanelor care primesc această substanță. Ele apar la scurt timp de la administrarea hexilrezorcinei, de la cîteva ore, pînă la cîteva zile. Apariția lor este cu atît mai precoce, cu cît preexistau suferințe digestive de tip gastritic, ulceros, enterocolitic ; la persoanele indemne din punct de vedere digestiv, aceste tulburări sînt de mică importanță, durează puțin timp și dispar spontan, în majoritatea cazurilor.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive induse de hexilrezorcină este de tip iritativ, acțiunea iritantă pe care substanța o exercită asupra segmentului gastroduodenal sau intestinal al tubului digestiv, fiind responsabilă de producerea acestor tulburări.

Scanned with OKEN Scanner

Hexilrezorcina, prin înrudirea strînsă cu fenolul, a păstrat de la această substanță acțiunea iritantă puternică asupra mucoaselor (de altfel, pentru iritația locală extrem de puternică pe care o produce, fenolul nu se utilizează pe cale orală sau pe mucoase.) În comparație cu timolul, cu care se aseamănă structural, hexilrezorcina este de aproximativ două ori mai iritantă pe mucoasa digestivă, ceea ce explică incidența mai mare a manifestărilor digestive în cursul tratamentului antihelmintic cu hexilrezorcină, comparativ cu cele produse de administrarea timolului.

Experimental, pe animal, s-a constatat că hexilrezorcina, în doze corespunzătoare celor utilizate în clinică, produce hemoragii gastrointestinale și chiar necroză a pereților gastric și intestinal (interesînd mucoasa și stratul muscular). Dat fiind durata scurtă a tratamentului (o singură zi), leziunile sînt în general reversibile și lipsite de gravitate.

La persoanele cu suferințe gastrointestinale, tratamentul antihelmintic cu hexilrezorcină produce leziuni hemoragice sau ulceroase mult mai frecvent și mult mai grave, ceea ce impune prudență în administrarea acestei substanțe la ulceroși, gastritici, la cei cu afecțiuni cronice ale intestinului subțire.

Față de celelalte substanțe antihelmintice, hexilrezorcina are particularitatea farmacologică de a se absorbi, circa un sfert din cantitatea administrată, pe cale digestivă ; restul de 70—75% eliminîndu-se prin scaun sub formă nemodificată. Cu toate că o parte se absoarbe, substanța realizează la nivelul intestinului concentrații mari, ceea ce îi asigură o eficacitate crescută antihelmintică. În condițiile existenței unor procese inflamatorii gastrointestinale și chiar colitice, cantitatea de substanță absorbită este mai mare, ceea ce contribuie, pe de o parte, la creșterea toxicității generale a substanței și, în parte, la scăderea eficacității sale antihelmintice.

Plecîndu-se de la constatarea că iritația digestivă produsă de hexilrezorcină este mult mai puternică la extremitatea proximală a tubului digestiv, s-au preparat forme medicamentoase care să elibereze substanța activă în intestin. Dintre acestea, cele mai utilizate sînt capsulele gelatinoase, care conțin în general 0,10 g substanță, capabile să traverseze cavitatea bucală, stomacul și duodenul, fără să se resoarbă. Dacă din întîmplare se sparge în gură o capsulă, hexilrezorcina eliberată exercită o acțiune atît de puternică asupra mucoaselor bucală, jugală, linguală și faringiană, încît se produc necroze, arsuri ale acestora și chiar ale buzelor. De aceea, este bine să se atragă atenția bolnavilor — atunci cînd se recomandă

Scanned with OKEN Scanner

acest tratament — să evite sfărîmarea capsulelor între dinți și să nu le folosească pe cele fisurate accidental.

În vederea diminuării intensității acțiunii iritante digestive pe care o produce hexilrezorcina, se recomandă utilizarea substanțelor mucilaginoase, a celor care conțin amidon, a jeleurilor. Laptele, deosebit de util sub acest aspect, este dezavantajos pentru acțiunea antihelmintică, deoarece îi scade eficacitatea ; de aceea va fi evitat pe cît posibil.

În doze terapeutice, hexilrezorcina are și o ușoară acțiune astringentă, care este mult mai puternică la doze mari. Această activitate se explică prin capacitatea substanței de a precipita proteinele superficiale și constituie una dintre cauzele pentru care hexilrezorcina este iritantă pentru tubul digestiv. Prin ingerarea de lapte se formează, împreună cu hexilrezorcina, albuminați, care au o acțiune iritantă redusă, dar și antihelmintică.

Tulburările cardiovasculare apar rar, dar, fiind de gravitate mare, impun recunoașterea și tratarea lor imediat ce au apărut. După cîteva ore (în general în primele două ore) de la administrarea hexilrezorcinei, bolnavii prezintă *transpirații reci, paloare accentuată, buzele cianotice, extremitățile reci, scădere tensională,* pînă la prăbușire tensională, *puls filiform* sau imperceptibil.

Colapsul astfel instalat poate agrava o afecțiune preexistentă sau poate produce importante perturbări în economia generală a organismului.

Mecanismul de producere a gravului dezechilibru circulator pe care-l poate induce hexilrezorcina este reflex : este vorba de iritația digestivă puternică, cu tulburări vasculonecrotice consecutive, care constituie punctul de plecare a perturbărilor circulatorii grave. În aceste situații, intervenția de urgență se impune, redresarea tensională putîndu-se realiza cu ajutorul substanțelor vasoconstrictoare (noradrenalina, hipertensina, efedrina etc.).

Dacă prăbușirea tensională a survenit în prima sau în primele două ore de la administrarea hexilrezorcinei, atunci este utilă ingerarea de lapte în cantitate de 150—250 ml, în vederea reducerii absorbției substanței.

Tulburările funcționale renale pot apărea în cazuri rare, mai ales la persoanele cu suferințe glomerulotubulare preexistente.

În general, acestea nu au o expresie clinică manifestă, fiind constatări făcute cu ocazia examenului sumar al urinii.

Scanned with OKEN Scanner

Albuminuria, hematuria și, rareori *cilindruria* atestă existența acțiunii iritante a substanței atît asupra glomerulilor, cît și asupra tubilor renali. Din cantitatea totală de hexilrezorcină administrată oral, un sfert pînă la o treime se absoarbe intestinal, trecînd în circulația generală, după care se elimină urinar, prin filtrare glomerulară. Prin urină se elimină substanța conjugată, formă care scade mult acțiunea dezinfectantă a aparatului urinar, acțiune pentru care a fost cu mult timp înainte utilizată în tratamentul infecțiilor urinare și anihilează pe cea antihelmintică ; în schimb, acțiunea iritantă asupra epiteliului glomerulotubular rămîne practic nemodificată.

Iritația glomerulară se traduce prin creșterea permeabilității membranei glomerulare, care permite trecerea moleculelor mai mari, în special a proteinelor cu greutate moleculară superioară (între 60 000 și 100 000) : acestea, datorită modificărilor tubulare, nu mai pot fi retroresorbite, ceea ce determină apariția lor în urina definitivă. La fel se întîmplă cu hematiile care trec prin filtrul glomerular în număr mai mare decît normal, nemaiputînd fi resorbite tubular.

Iritația tubulară, cînd este marcată, poate determina leziuni degenerativ-necrotice, cu detașarea celulelor epiteliale în lumenul tubular, apărînd în urina definitivă sub formă de cilindri hialini, hialinogranuloși sau hematici.

Durata scurtă a tratamentului cu hexilrezorcină — în general o zi — reduce mult intensitatea accidentelor renale pe care le produce substanța. Eliminarea renală începe după o oră de la administrare, este maximă între a 3-a și a 7-a oră și este completă după 12 ore. Eliminarea prin scaun este completă după 12—24 de ore, fiind grăbită de administrarea purgativului.

Ca măsură de prevedere, este recomandabil ca la bolnavii cu suferințe renale să se efectueze examenul sumar de urină înainte de a se recomanda instituirea tratamentului cu hexilrezorcină ; în funcție de rezultat, se va aprecia oportunitatea acestui tratament.

Manifestările alergice diverse pot fi semnalate în cursul tratamentului antihelmintic cu hexilrezorcină. Astfel, bolnavii pot avea precoce, în raport cu instituirea acestei medicații sau în zilele următoare : *erupții cutanate papuloase, eritematoase, urticariene, pruriginoase, diaree, ascensiune termică.* Aceste manifestări durează în general timp scurt (cîteva zile), după care dispar spontan. Dacă totuși sînt supărătoare și nu au tendință la retrocedare, se poate face apel la medicația antihistaminică, cu deosebire

la prometazină (Romergan, Fenergan), datorită capacității sale mari de a inactiva histamina.

Mecanismul de producere a manifestărilor alergice induse de hexilrezorcină a suscitat inițial discuții, în prezent fiind unanim admis că nu substanța este incriminată, ci endotoxinele parazitare. Într-adevăr, acțiunea vermicidă a hexilrezorcinei, și degradarea parțială a viermilor omorîți constituie factori care creează posibilitatea eliberării, în lumenul intestinal, a endotoxinelor viermilor respectivi ; acestea fiind absorbite, sînt vehiculate în sînge, unde pot da naștere la reacții alergice de tip imediat (cutanate, mucoase).

Este foarte probabil că acest tip de accident terapeutic a stat la baza recomandării administrării purgativului după ingerarea hexilrezorcinei, spre deosebire de tratamentele antihelmintice cu substanțe vermifuge, în care administrarea purgativului are altă justificare.

Pentru reușita tratamentului antihelmintic cu hexilrezorcină, se recomandă ca în ziua care precedă administrarea substanței, bolnavul să primească un regim alimentar sumar, sărac în proteine (proteinele scad mult activitatea vermicidă, prin înglobarea rezorcinei în macromolecula proteică) ; seara, este indicată ingerarea de lichide și a unui purgativ (pentru a se asigura o cît mai bună evacuare a conținutului intestinal). A doua zi, dimineața, pe nemîncate, se administrează hexilrezorcina, astfel repartizată, încît bolnavul să primească întreaga doză în decurs de 10—20 de minute (cîte 1—2 capsule o dată, la interval de 2—3 minute). Doza pentru adult este de 1—1,2 g, iar pentru copii, în funcție de vîrstă : 0,10 g pe an de vîrstă, pînă la 8 ani ; 0,8 g, între 8 și 10 ani ; 1 g, peste 11 ani. Nu este lipsită de interes practic, recomandarea de a evita spargerea capsulelor gelatinoase în gură, dat fiind iritația extrem de puternică pe care o exercită substanța asupra cavității bucale. Pentru a-i păstra eficacitatea antiparazitară preparatul va fi ingerat cu apă, nu cu lapte. După un interval de 5 ore de la administrare — în care bolnavul va fi ținut la un regim hidric — se va da lapte în cantitate de 150—250 ml, în vederea opririi absorbției intestinale a hexilrezorcinei ; în continuare, după o jumătate de oră, este permisă o alimentație ușoară.

După 8—10 sau 12 ore de la administrarea hexilrezorcinei este recomandabil să se dea un purgativ (preferabil salin), pentru a elimina paraziții morți sau pe cei parțial digerați, care pot declanșa reacții alergice.

Pornind de la faptul că hexilrezorcina este liposolubilă și alcoolosolubilă, majoritatea autorilor interzic consumarea alcoolului sau a grăsimilor

în timpul tratamentului și cîteva zile înainte, pentru a evita resorbția și manifestările toxice care ar urma. Acest fapt este intrat în practica curentă a terapiei antihelmintice cu hexilrezorcină. Datele experimentale nu confirmă întrutotul această părere ; mai mult chiar, există dovezi experimentale prin care se demonstrează că uleiurile nu numai că nu favorizează absorbția, ci, din contră, o scad. Cu toate acestea, pînă astăzi nu se poate emite o părere riguros științifică în privința influențării absorbției hexilrezorcinei prin substanțe grase.

Verificarea eficacității hexilrezorcinei trebuie făcută după 3—4 săptămîni de tratament, deoarece în unele cazuri paraziții nu mor, ci sînt numai inactivați, putîndu-și relua activitatea după suprimarea administrării substanței. Este cazul ascarizilor, la care, uneori, se produce necroză reversibilă a orificiului anal și vulvar, ca și a buzelor extremității anterioare. În aceste condiții, viermele nu se mai poate alimenta (ca urmare a necrozei orificiului bucal) și nici nu mai poate depune ouăle (din cauza necrozei orificiului vulvar). Dispariția ouălor de ascarizi din scaun în primele 2—3 săptămîni poate fi expresia întreruperii temporare a pontei, care poate fi reluată în zilele următoare, astfel încît nu se poate afirma vindecarea acestei parazitoze decît după un interval de 3—4 săptămîni de la instituirea tratamentului.

DERIVAȚII DE TRIFENILMETAN

Studiați încă de acum 90 de ani de către Ehrlich ca substanțe antiseptice, derivații de trifenilmetan (de rozanilină) au fost mult timp folosiți în tratamentul infecțiilor urinare, iar ulterior în tratamentul arsurilor. Abia de 35 de ani s-a recunoscut acțiunea antihelmintică a lor, fiind inițial utilizați în infestările cu *Strongyloides stercoralis*, apoi și în cele cu oxiuri.

Derivații trifenilmetanici folosiți în terapeutică sînt, din punct de vedere clinic, baze colorante simple (denumite și baze carbinol), săruri sau leucobaze incolore. Cei mai importanți din punctul de vedere al acțiunii lor antihelmintice sînt :

— violetul de gențiană (amestec de pentametil- și hexametil-pararozanilină ;

— cristal-violetul (hexametil-pararozanilină) ;

— fucsina bazică (acetat de pararozanilină) ;

— verdele malachit (sulfat sau clorhidrat de tetrametil-pararozanilină).

Amestecul de derivați metilați de pararozanilină, în care predomină în special penta- și hexametil-pararozanilina, dau naștere la diferiți produși, folosiți de obicei pentru fabricarea cernelurilor, a coloranților histologici, ca și a indicatorilor chimici. Astfel de amestecuri sînt : violetul de gențiană, violetul de metil etc. — toți sub formă de clorhidrați.

Pentru terapeutică trebuie reținute cîteva dintre proprietățile chimice ale acestor derivați, deoarece explică unele aspecte legate de acțiunea antihelmintică, pe de o parte, și unele acțiuni nedorite ale lor, pe de altă parte. Dintre acestea, mai importante sînt : capacitatea de a da săruri în soluții acide, de a se reduce în soluții alcaline, cu producerea de leucobaze, și de a da baze colorante în prezența oxigenului, care, fiind instabile, trec repede în baze carbinolice.

Descoperirii acțiunii antioxiuriazice a violetului de gențiană i-au urmat o serie de cercetări experimentale și clinice cu ceilalți derivați ai rozanilinei, care au dus la elucidarea relațiilor dintre structura chimică și acțiunea antihelmintică a acestora.

Astfel s-a constatat că :

— activitatea antihelmintică crește o dată cu creșterea numărului funcțiilor amino ale moleculei, indiferent dacă acestea sînt primare, secundare sau terțiare. Spre exemplu, verdele malachit, avînd două funcții aminice, este mai puțin activ decît fucsina sau violetul de gențiană — derivați care au cîte trei funcții amino ;

— sulfurarea acestor derivați diminuă sau chiar suprimă proprietățile antihelmintice. În acest sens este semnificativ exemplul fucsinei acide, care este aproape lipsită de eficacitate, în comparație cu fucsina bazică, a cărei acțiune antihelmintică este importantă.

Metabolismul derivaților de trifenilmetan nu este încă bine cunoscut. În general, în organism ei se transformă în leucoderivați, care se elimină prin urină sub forma unor compuși de conjugare, în cele mai multe cazuri, colorați.

Resorbția lor digestivă este minimă, mai ales dacă se respectă regulile de administrare, și anume compușii trifenilmetanici să fie administrați sub formă de drajeuri sau comprimate glutinate sau keratinizate, în așa fel, încît să se desfacă numai în intestin. Doza zilnică să fie repartizată în trei prize egale, ingerate înainte de masă cu aproximativ jumătate de oră, cu 100—200 ml apă.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările farmacodinamice sistematice au arătat că derivații de trifenilmetan nu sînt lipsiți complet de toxicitate, așa cum fuseseră considerați mult timp înainte. Extinderea indicațiilor terapeutice ale acestui tip de substanțe — de la acțiunea dezinfectantă a aparatului urinar, la cea antihelmintică — a scos în evidență unele efecte secundare nedorite ale acestora, care nu erau cunoscute pînă atunci.

Dintre toți derivații de trifenilmetan, cel mai bine suportat s-a dovedit violetul de gențiană, motiv pentru care este de altfel și cel mai mult folosit, cu toate că, de exemplu, cristal-violetul este de cel puțin două ori mai activ ca antihelmintic și chimioterapic, dar mult mai toxic.

VIOLETUL DE GENȚIANĂ

(Oxiuran, Axuris, Gentigid, Viocid)

Din punct de vedere chimic, violetul de gențiană este clorhidratul unui amestec de pararozanilină metilată mai slab sau mai puternic ; proporțiile dintre cei doi componenți principali — penta- și hexametil-pararozanilina — sînt diferite, în funcție de procesul tehnologic după care a fost preparată substanța. De cele mai multe ori, în practică, violetul de gențiană este denumit — în mod greșit — violet de metil sau cristal-violet. În realitate, violetul de metil este hexametil-pararozanilină, iar violetul de gențiană un amestec de hexa- și pentametilat cu o mică proporție de tetrametil-pararozanilină ; între aceste două substanțe, însă, nu există diferențe remarcabile din punct de vedere terapeutic.

Dacă proprietățile terapeutice generale antiseptice ale violetului de gențiană au fost recunoscute și valorificate în practică încă de mult timp, în schimb, în terapeutica antihelmintică această substanță a fost introdusă abia în ultimii 25—30 de ani. Valoarea sa este cu atît mai mare, cu cît o perioadă de aproximativ 20 de ani a constituit cea mai activă substanță împotriva nematodelor, și în special împotriva oxiuriazei, strongiloidozei și clonorchiazei.

Substanța pătrunde în organismul viermelui exclusiv pe cale digestivă, producînd inițial o excitație puternică a parazitului, urmată apoi de paralizie. Viermii eliminați de bolnavii care au urmat tratament cu violet de gențiană apar în scaun colorați. Secțiuni transversale ale paraziților arată că numai tubul digestiv a fixat colorantul.

Scanned with OKEN Scanner

Experiențe efectuate *in vitro* demonstrează că oul nu se colorează atît timp cît este viu ; într-adevăr, substanța nu are acțiune asupra ouălor, larva fiind omorîtă după ce iese din ou.

Cestodele (*Taenia solium, Taenia saginata,* botriocefalul, *Hymenolepis nana)* sînt mult mai rezistente față de violetul de gențiană, practic substanța fiind lipsită de acțiune asupra viermilor din această clasă. Această particularitate se datorește faptului că cestodele, fiind lipsite de tub digestiv, primesc colorantul printr-un proces de osmoză la nivelul învelișului extern. Pe această cale substanța pătrunde într-o cantitate mult mai mică decît pe cale digestivă, ca în cazul nematodelor — viermi cilindrici, înzestrați cu o cavitate generală plină cu lichid perienteric. Este interesant de semnalat faptul că, în cercetări experimentale, spre deosebire de alte substanțe antihelmintice, parazitul, după ce a fost în contact cu violetul de gențiană, nu poate fi readus la o activitate motorie normală dacă este spălat de vermifug ; deși culoarea se spală, parazitul moare (acesta avînd acțiune vermicidă).

Violetul de gențiană nu este o substanță indiferentă față de țesuturile vii. Dacă substanța ca atare sau soluțiile concentrate sînt puse în contact direct cu țesuturile, acestea sînt puternic iritate ; astfel, mucoasele, țesutul celular subcutanat, țesutul muscular reacționează prin manifestări iritative violente. De exemplu, dacă un vîrf de mină de creion chimic — în compoziția căreia intră violetul de gențiană — pătrunde accidental într-un țesut, provoacă la acest nivel o reacție inflamatorie puternică, urmată de necroză tisulară. Vindecarea se poate face numai prin excizia largă a țesuturilor în care a pătruns colorantul. Spre deosebire de soluțiile concentrate (10—25/100), soluțiile diluate (0,1—1/100) sînt în general bine suportate. În literatura medicală sînt citate cazuri în care contactul violetului de gențiană cu țesutul de granulație a dus la tatuarea ireversibilă a pielii. De aici, și recomandarea pe care o fac mulți autori de a se evita aplicarea acestei substanțe pe leziunile ulcerative ale feței.

În privința acțiunii toxice generale, s-a demonstrat experimental că substanța produce leziuni toxice marcate, mai ales atunci cînd se utilizează doze mai mari decît cele folosite curent în terapeutică și în administrare cronică.

La om, nu s-au semnalat cazuri de intoxicații grave, distanța dintre doza terapeutică și cea toxică fiind relativ mare (coeficientul chimioterapeutic al substanței este de aproximativ 1/5).

Experiențe efectuate *in vitro* demonstrează că oul nu se colorează atît timp cît este viu ; într-adevăr, substanța nu are acțiune asupra ouălor, larva fiind omorîtă după ce iese din ou.

Cestodele (*Taenia solium, Taenia saginata*, botriocefalul, *Hymenolepis nana)* sînt mult mai rezistente față de violetul de gențiană, practic substanța fiind lipsită de acțiune asupra viermilor din această clasă. Această particularitate se datorește faptului că cestodele, fiind lipsite de tub digestiv, primesc colorantul printr-un proces de osmoză la nivelul învelișului extern. Pe această cale substanța pătrunde într-o cantitate mult mai mică decît pe cale digestivă, ca în cazul nematodelor — viermi cilindrici, înzestrați cu o cavitate generală plină cu lichid perienteric. Este interesant de semnalat faptul că, în cercetări experimentale, spre deosebire de alte substanțe antihelmintice, parazitul, după ce a fost în contact cu violetul de gențiană, nu poate fi readus la o activitate motorie normală dacă este spălat de vermifug ; deși culoarea se spală, parazitul moare (acesta avînd acțiune vermicidă).

Violetul de gențiană nu este o substanță indiferentă față de țesuturile vii. Dacă substanța ca atare sau soluțiile concentrate sînt puse în contact direct cu țesuturile, acestea sînt puternic iritate ; astfel, mucoasele, țesutul celular subcutanat, țesutul muscular reacționează prin manifestări iritative violente. De exemplu, dacă un vîrf de mină de creion chimic — în compoziția căreia intră violetul de gențiană — pătrunde accidental într-un țesut, provoacă la acest nivel o reacție inflamatorie puternică, urmată de necroză tisulară. Vindecarea se poate face numai prin excizia largă a țesuturilor în care a pătruns colorantul. Spre deosebire de soluțiile concentrate (10—25/100), soluțiile diluate (0,1—1/100) sînt în general bine suportate. În literatura medicală sînt citate cazuri în care contactul violetului de gențiană cu țesutul de granulație a dus la tatuarea ireversibilă a pielii. De aici, și recomandarea pe care o fac mulți autori de a se evita aplicarea acestei substanțe pe leziunile ulcerative ale feței.

În privința acțiunii toxice generale, s-a demonstrat experimental că substanța produce leziuni toxice marcate, mai ales atunci cînd se utilizează doze mai mari decît cele folosite curent în terapeutică și în administrare cronică.

La om, nu s-au semnalat cazuri de intoxicații grave, distanța dintre doza terapeutică și cea toxică fiind relativ mare (coeficientul chimioterapeutic al substanței este de aproximativ 1/5).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre accidentele terapeutice mai frecvent întîlnite în cursul folosirii violetului de gențiană în scop antihelmintic, menționăm tulburările digestive, neuropsihice și hepatice.

Tulburările digestive apar în general după 4-5 zile de la întreruperea administrării substanței. Ele se caracterizează prin *grețuri, vărsături, dureri epigastrice, senzația de arsuri epigastrice, colici abdominale, accelerarea tranzitului intestinal și, rareori, constipație.*

La persoanele cu suferințe gastrointestinale preexistente, aceste manifestări digestive sînt de intensitate mult mai mare și apar mult mai precoce, chiar din prima zi de la începerea tratamentului antihelmintic.

În general, intensitatea tulburărilor digestive este direct proporțională cu doza folosită, incidența cea mai mică fiind constatată la doza de 0,2 g/zi.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive induse de violetul de gențiană este de tip iritativ, acțiunea substanței asupra mucoasei gastroduodenale fiind responsabilă de apariția grețurilor, vărsăturilor și a durerilor epigastrice ; iritația segmentului intestinal al tubului digestiv produce accelerarea tranzitului intestinal. Acțiunea iritantă asupra întregului tub digestiv se explică prin particularitatea farmacodinamică a substanței și anume de a se elimina pe cale digestivă în cea mai mare parte. În sprijinul acestui punct de vedere pledează faptul că, pe toată durata tratamentului, scaunul se colorează în violet-albăstrui, culoarea revenind la normal după cîteva zile de la întreruperea administrării substanței.

Cercetările experimentale efectuate pe animale de laborator au demonstrat că, la dozele terapeutice folosite în clinică, violetul de gențiană produce leziuni inflamatorii, degenerative și necrotice ale peretelui gastric și intestinal.

Plecîndu-se de la aceste constatări experimentale și clinice, s-a recomandat repartizarea dozei zilnice în trei prize, în așa fel, încît iritația să diminue. Cu toate acestea, măsura nu a fost suficientă, deoarece reușea numai în mică măsură să reducă acțiunea iritantă gastrointestinală, fără să o evite. De aceea, s-a căutat să se realizeze forme medicamentoase care să elibereze substanța activă în intestin unde, datorită mediului alcalin, se formează leucobaze, cu acțiune iritantă mai redusă în comparație cu cea a violetului de gențiană. Astfel, s-au preparat drajeuri glutinizate sau comprimate keratinizate, care traversează segmentele gastric și duodenal, fără a suferi vreo modificare. De altfel, în terapeutica antihelmintică

Scanned with OKEN Scanner

violetul de genţiană se administrează pe cale orală numai sub aceste forme.

În plus, pentru a favoriza trecerea rapidă a medicamentului prin stomac, se recomandă ca administrarea să se facă pe stomacul gol, cu cel puțin 30 de minute înainte de masă, fiecare priză fiind ingerată cu 150—200 ml apă îndulcită (compot, suc, sirop etc.).

Cu toate aceste măsuri de prevedere, manifestările digestive iritative nu pot fi suprimate, deoarece o parte din substanța absorbită digestiv se elimină prin mucoasa digestivă, ceea ce contribuie la producerea sau accentuarea iritației mucoasei gastrointestinale.

De asemenea, trebuie menționat și faptul că tulburările digestive sînt mult mai rare și de intensitate mai mică atunci cînd se întrebuințează preparate cu înalt grad de purificare.

Este recomandabil să se atragă atenția bolnavilor, încă de la începutul tratamentului, că trebuie să evite sfărîmarea drajeurilor sau utilizarea celor sparte, deoarece, prin realizarea unui contact intim între substanța activă și mucoasa gastroduodenală, crește mult acțiunea iritantă.

Tulburările neuropsihice, întîlnite relativ frecvent în cursul tratamentului antihelmintic cu violet de genţiană, constau în *cefalee, ameţeli, oboseală marcată*. Este probabil vorba de acțiunea pe care o exercită asupra sistemului nervos central, și în special asupra cortexului, cantitățile de substanță resorbită și ajunsă la aceste structuri nervoase.

Ele cedează în general la medicația analgetică curentă (aminofenazonă, acid acetilsalicilic, paracetamol) și dispar spontan la scurt timp după suprimarea tratamentului antihelmintic.

Tulburările funcționale hepatice au fost rar constatate în practică, constituind mai mult transpunerea pe plan clinic a unor rezultate obținute experimental pe animale. La disecția animalelor care au primit diferite cantități de violet de genţiană (în doze echivalente cu cele terapeutice administrate la om și de 10 ori mai mari) s-a constatat colorarea în violet a ficatului și a bilei (ca de altfel și a tuturor organelor parenchimatoase). Astfel, în cazuri rare bolnavii se plîng de *dureri în hipocondrul drept,* care apar spontan și mai ales la palpare, iar pe plan bioumoral se constată *creșterea urobilinogenului urinar*. Cercetarea sistematică a capacității funcționale hepatice în toată complexitatea sa nu a evidențiat modificări semnificative ale vreunei alte funcții hepatice. Totuși, creșterea urobilinogenului urinar merită să rețină atenția și să fie

avută în vedere la recomandarea acestui tip de medicație la bolnavii cu afecțiuni hepatice acute sau cronice, cu toate că nu constituie o contraindicație absolută, implicînd numai urmărirea atentă a acestor bolnavi pe toată durata tratamentului cu violet de gențiană.

Sînt citate în literatură cîteva cazuri de *avort*, apărute la gravide care urmau tratament antihelmintic cu violet de gențiană ; dat fiind numărul mic de cazuri în raport cu numărul mare al tratamentelor efectuate cu acest tip de medicație, ele nu au valoare statistică interpretativă. De asemenea, în aceste condiții este dificil de interpretat mecanismul prin care se produce acest accident terapeutic. Este bine totuși ca la gravide, atunci cînd această medicație este necesară, să se respecte întocmai schema terapeutică, atît în ce privește doza zilnică, repartizarea ei în minimum trei prize, cît și durata administrării (nu mai mult de 5 zile pe o cură).

Tulburările funcționale renale și cardiace — constatate la animalele de experiență — nu au fost întîlnite în practica terapeutică.

Din acest punct de vedere par nejustificate prudența excesivă și chiar contraindicarea acestei medicații la bolnavii renali și cardiovasculari. Este posibil însă ca în timpul tratamentului, mai ales în condițiile resorbției unor cantități mai mari de violet de gențiană, *urina să-și schimbe culoarea în violet-deschis*, ca urmare a eliminării substanței sub formă de leucoderivat. Aceasta nu are semnificație patologică, ci numai semnalează eliminarea pe cale urinară a substanței care a fost resorbită din tubul digestiv.

Forma cea mai bine suportată de bolnavi este aceea de bază carbinolică, înglobată în drajeuri, rezistente la acțiunea sucului gastric, sau introdusă direct în duoden prin sondă Einhorn. Prin această metodă se evită, pe de o parte, iritarea mucoasei gastrice și, pe de altă parte, formarea de săruri colorate toxice, sub influența acidului clorhidric din sucul gastric. Substanța va fi resorbită de viermi sub formă de baze carbinolice, care se vor transforma în săruri toxice în organismul helminților.

Indicația principală a violetului de gențiană o constituie oxiuriaza și strongiloidoza ; se administrează sub formă de drajeuri glutinizate sau keratinizate, care conțin 10 mg (pentru copii) sau 25 mg (pentru adulți) în doză de 0,2 g/zi la adult.

Scanned with OKEN Scanner

În oxiuriază se recomandă 3—4 cure a cite 4—7 zile, cu un interval de o săptămînă între două cure. Repartizarea dozei zilnice se va face astfel, încît fiecare priză să preceadă ingerarea alimentelor cu circa 30 de minute ; între mese se va evita să se mănînce, pentru a nu întîrzia astfel trecerea substanței din stomac în duoden.

La copil se prescrie în doză de 5—8 mg/an de vîrstă/24 de ore, administrat de asemenea în 3 prize.

Rezultatele terapeutice obținute cu violet de gențiană sînt relativ bune. După prima cură, majoritatea bolnavilor aparent se vindecă. În general, o singură cură permite ca numai 50% dintre bolnavi să fie dehelmintizați pentru o perioadă mai mare de două luni, iar la 25% din cei tratați, oxiurii reapar după 2 săptămîni. Sînt deci necesare și celelalte 2—3 cure, deoarece, de cele mai multe ori, dacă tratamentul se limitează doar la prima cură, boala nu se vindecă. Uneori chiar la persoanele care urmează 2—3 cure poate să reapară helmintiaza la interval de cîteva luni de la încetarea tratamentului.

Eșecurile la un tratament corect efectuat și complet sînt relativ rare. Trebuie avută în vedere în aceste cazuri eventualitatea unei reinfestări prin lipsa măsurilor de igienă profilactico-curativă în mediul în care trăiește bolnavul.

În tratamentul strongiloidozei trebuie ținut seamă de faptul că parazitul pătrunde în grosimea mucoasei intestinale. Prin aceasta, strongiloidul nu este un parazit tipic intestinal, ci poate fi socotit intermediar între viermii paraziți intestinali și cei tisulari. Femelele sapă tunele în grosimea mucoasei intestinale. Datorită localizării sale în profunzimea mucoasei, majoritatea substanțelor antihelmintice sînt inactive față de *Strongyloides stercoralis*. Violetul de gențiană, pătrunzînd în grosimea mucoasei, poate ajunge pînă la locul unde se află parazitul. Interesantă din acest punct de vedere apare observația că acțiunea sa se manifestă chiar în zone în care substanța nu poate fi pusă în evidență ; aceasta este relativ ușor de observat, deoarece țesuturile nu apar colorate. Este de presupus, în acest caz, că violetul de gențiană este prezent sub formă de leucoderivat. Datorită faptului că acțiunea sa nu se limitează numai la lumenul intestinal, violetul de gențiană nu poate fi considerat, în acest caz, ca un antihelmintic intestinal pur.

Tratamentul strongiloidozei se face fie pe o perioadă de timp variind de la 8 pînă la 16 zile, folosindu-se doze de cîte 50—100 mg, repe-

tate de 3 ori/zi. Se administrează fie *per os*, sub formă de drajeuri, fie — preferabil — sub formă de soluție introdusă direct în duoden prin sondă. Rezultatele sînt inconstante, în general inferioare celor obținute în tratamentul oxiuriazei.

Violetul de gențiană poate fi administrat și pe cale intravenoasă, în cazul în care tratamentul oral nu a dat rezultate; în acest mod se realizează concentrații superioare de colorant la nivelul paraziților. În acest scop se folosește o soluție de metilviolet în concentrație de 0,5%, în apă distilată. Sterilizată și filtrată, soluția se poate păstra timp de 5 zile; se administrează zilnic, în cantitate de 20 ml, pe o durată de 20 de zile. Pentru evitarea acțiunii iritante asupra endovenei, pe lîngă concentrația slabă a soluției, se recomandă administrarea lentă. Prin această modalitate terapeutică se realizează un număr mai mare de vindecări, decît prin administrarea orală sau pe sondă a violetului de gențiană. În orice caz, sub influența acestei substanțe, strongiloizii nu mai pot răspîndi larve, ceea ce permite, cel puțin, limitarea îmbolnăvirilor.

CRISTAL-VIOLETUL

Este o substanță pură care conține numai clorhidrat de hexametil-pararozanilină, spre deosebire de violetul de gențiană, care este un amestec de penta-, hexa- și tetrametil-pararozanilină. Cercetări experimentale și clinice au demonstrat că puterea vermicidă a cristal-violetului este de circa 2 ori mai mare decît a violetului de gențiană.

S-a căutat să se utilizeze baza insolubilă carbinolică a cristal-violetului (preparată prin acțiunea sodei caustice asupra clorhidratului de hexametil-pararozanilină), care, administrată pe sondă direct în duoden, evită acțiunea sucului gastric asupra colorantului (acidul clorhidric din sucul gastric dă naștere colorantului, care se resoarbe ușor, crescîndu-i astfel toxicitatea).

În acest fel, în intestinul subțire se eliberează treptat substanța activă, care-și exercită acțiunea cu intensitate maximă asupra parazitului. Prin această modalitate biochimică și terapeutică se ameliorează evident indicele chimioterapeutic al medicamentului, apropiindu-se de 5.

Se administrează timp de 7 zile cîte 3 mg/kilocorp, doza zilnică fiind repartizată în trei prize, cu jumătate de oră înaintea meselor.

Scanned with OKEN Scanner

În general, acțiunea iritantă digestivă a cristal-violetului este mai accentuată decît a violetului de gențiană, fapt pentru care este mai puțin utilizat în terapeutică.

FUCSINA BAZICĂ

Derivat acetat al pararozanilinei, fucsina bazică este o substanță mult mai puțin folositoare ca antihelmintic, deoarece are o activitate de acest tip inferioară celorlalți coloranți. Experimental, *in vitro* și *in vivo*, s-a dovedit activă împotriva oxiurilor și ascarizilor, fapt pentru care a fost recomandată de unii autori în clinica umană. Dozele necesare în acest scop sînt de 0,3—0,6 g/zi (5—10 mg/kilocorp), administrate timp de 8 sau 10 zile consecutiv. De obicei, schema terapeutică prevede cîte 3 sau 4 cure, separate prin intervale de cîte 10 zile.

Toxicitatea este de aproximativ două ori mai mică decît a violetului de gențiană, însă și eficacitatea antihelmintică este mult inferioară în comparație cu a acestuia.

În vederea reducerii acțiunii iritante gastroduodenale — principalul efect secundar nedorit —, fucsina bazică se administrează în comprimate keratinizate, care eliberează substanța activă în intestin, unde iritația locală este minimă.

VERDELE MALACHIT

Substanță colorantă înzestrată cu acțiune antihelmintică asupra oxiurilor, verdele malachit (sulfatul sau clorhidratul de tetrametil-pararozanilină) se caracterizează printr-o toxicitate mult crescută, în comparație cu a celorlalte substanțe antiparazitare.

Se administrează în doze de 2—2,5 mg/kilocorp/zi, în cure de cîte 10 zile, care se pot repeta la interval de 10 zile, pînă la un total de 3—4 cure.

Dintre efectele secundare nedorite care apar cel mai frecvent menționăm tulburările digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale), fapt pentru care verdele malachit nu a intrat în terapia curentă antihelmintică, cu toate că are un indice chimioterapeutic de 30.

Scanned with OKEN Scanner

MEPACRINA

(Atebrina, Acrihina, Quinacrina)

În afara utilizării în tratamentul paludismului — în care a fost astăzi, în parte, depășită de alte preparate —, mepacrina reprezintă una dintre cele mai active substanțe folosite în prezent în tratamentul teniazelor și al lambliazei.

Spre deosebire de utilizarea sa în scop antipaludic, care datează din anul 1930, cea ca antihelmintic este de dată relativ recentă, primele încercări terapeutice fiind făcute în urmă cu aproximativ 20 de ani. Această acțiune a fost descoperită întîmplător cu ocazia tratamentelor de masă antipaludice, efectuate în America de Sud.

Administrată pe cale orală în teniaze, mepacrina produce eliminarea paraziților. Tenia eliminată este colorată în galben, ratatinată și mai rezistentă la tracțiune. Asupra mecanismului de acțiune antihelmintică, s-au emis unele teorii, dintre care două par să polarizeze atenția cercetătorilor :

a) afectarea ganglionilor nervoși din scolexul teniei, ganglioni sub controlul cărora se găsește musculatura ventuzelor ; ca urmare, se produce dezlipirea parazitului de pe mucoasa digestivă, apoi, datorită mișcărilor peristaltice ale intestinului, are loc eliminarea lui ;

b) afectarea unor sisteme enzimatice ale parazitului, care au ca rezultat împiedicarea utilizării adenozintrifosfatului de către acesta ; astfel, sînt puternic inhibate hexokinaza și unele enzime flavinice care participă la funcția respiratorie celulară (citocrom-reductaza, riboflavin-adenin-dinucleotidaza).

Dacă prima particularitate farmacodinamică a substanței explică acțiunea antihelmintică, în special antiteniazică, în schimb, cel de-al doilea mecanism poate explica acțiunea antimalarică a mepacrinei.

Administrată pe cale orală, substanța este absorbită relativ repede din intestin. După doze repetate mai mult timp, se depozitează treptat în țesuturi, putînd determina, atunci cînd ajunge la concentrații suficiente, o colorație galbenă a pielii, a mucoaselor și organelor interne. Eliminarea mepacrinei începe la scurt timp după administrare, însă se face relativ lent, în așa fel, încît culoarea țesuturilor dispare după cîteva săptămîni. Se elimină din organism atît pe cale renală, colorînd urina în galben, cît și prin secreția glandelor sudoripare.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea substanței, atunci cînd este folosită în scop antihelmintic, este destul de mică, avînd un indice terapeutic bun. Se citează cazuri de intoxicații accidentale sau voluntare cu cantități foarte mari de mepacrină, de ordinul a 6—10—20 g o dată, la care s-au produs tulburări digestive și cardiovasculare și care au fost recuperate. În general, efectele secundare nedorite ale mepacrinei care apar în cursul tratamentului antiparazitar sînt asemănătoare cu cele constatate în tratamentul antipaludic, însă cu unele nuanțări, mai ales de ordin cantitativ. În majoritatea cazurilor, ele sînt lipsite de gravitate, fiind de intensitate mică și dispărînd fără urme.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente dintre accidentele terapeutice induse de mepacrină în tratamentul antihelmintic. Indiferent de schema terapeutică folosită — oral cîte 0,3 g/zi, timp de trei zile, sau pe sondă duodenală, 0,8—0,9 g o dată —, acestea sînt relativ rapid reversibile și nu necesită modificarea posologiei.

Dureri abdominale difuze sau de tip colicativ, grețuri și *vărsături* se întîlnesc, mai ales, la persoanele cu suferințe digestive în antecedente, de tip gastritic sau ulceros.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive este de tip iritativ, iritația mucoasei gastroduodenale și intestinale fiind cu mult mai mare în aceste condiții decît în tratamentul antimalaric, unde se folosesc zilnic doze mici.

Pentru evitarea iritației digestive, este recomandabil să se evite administrarea mepacrinei pe nemîncate și ca fiecare doză de substanță să se ingereze cu 100—150 ml apă, ceea ce permite diluții suficiente.

Recomandarea ingerării de bicarbonat de sodiu, în vederea alcalinizării urinii pentru reducerea eliminării renale, respectiv pentru diminuarea dozelor administrate, nu pare valabilă în cazul tratamentului antihelmintic, fiind vorba de un timp foarte scurt de administrare.

Uneori, bolnavii au și *diaree*, produsă prin iritația mucoasei intestinale de către mepacrina ajunsă la acest nivel. Dacă în condițiile tratamentului antimalaric de lungă durată accelerarea tranzitului intestinal constituie un accident terapeutic, în schimb, în tratamentul antihelmintic această acțiune este dorită, contribuind la favorizarea eliminării paraziților din tubul digestiv. De altfel, se urmărește accelerarea tranzitului intestinal prin administrarea în acest scop a unui purgativ salin la sfîrșitul curei de mepacrină.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de intensitatea cu care apar manifestările digestive induse de mepacrină, acestea dispar în ziua sau zilele următoare suprimării tratamentului.

Prin vărsături se pot elimina importante cantități de substanțe active, ceea ce duce la scăderea valorii terapeutice a acestui important medicament antihelmintic. Un progres considerabil în acest sens a fost realizat în urma introducerii mepacrinei prin sondă în duoden, modalitate terapeutică ce evită iritația gastrică și în plus, crește concentrația substanței în intestin. În acest fel, întreaga cantitate de mepacrină ajunge dintr-o dată în contact cu parazitul, ceea ce contribuie la creșterea activității sale farmacodinamice.

Iritația digestivă în aceste cazuri se produce mai puțin din cauza mepacrinei, cît, mai ales, prin excitația mecanică pe care o realizează prezența olivei și a sondei în duoden, ca și distensia bruscă a duodenului de către cantitatea de apă folosită ca solvent. Într-adevăr, introducerea rapidă a unei cantități de 30—40 ml lichid în duoden, urmată de introducerea a 20 cm^3 aer și apoi de încă 20 ml apă călduță, poate să declanșeze reflexe motorii digestive, exteriorizate prin vărsături, dureri abdominale difuze sau de tip colicativ. De aceea, sînt obligatorii administrarea lentă a soluției de mepacrină și încălzirea la temperatura corpului, deoarece soluția la temperatura comerei declanșează importante reflexe motorii, digestive și vasculare.

Manifestările cutanate și mucoase sînt mai rare și mai puțin intense decît în cazul administrării mepacrinei în scop antimalaric, timp îndelungat.

Erupțiile cutanate, de tip urticarian, pruriginos sau chiar dermatitic, sînt rar întîlnite, fiind expresia unei idiosincrazii (atunci cînd apar la începutul tratamentului) sau a unei hipersensibilizări de tip imediat (cînd leziunile apar după un interval de timp de la administrarea substanței). Spre deosebire de ceea ce se întîmplă în condițiile tratamentului antimalaric cu mepacrină, în condițiile posologiei folosite în terapia antihelmintică, reversibilitatea leziunilor cutanate este regulă ; în general, nu necesită măsuri terapeutice speciale.

Pigmentarea pielii se constată rar, este de mică intensitate și dispare complet în timp scurt. Pielea se colorează în galben-citrin, cu predilecție în anumite regiuni ca : fața dorsală a mîinilor, a brațelor, picioarelor, pliurile cutanate și perioral.

Mucoasele sînt mai mult sau mai puțin afectate, în special fiind interesată mucoasa conjunctivală, care, în jurul limbului sclerocornean, are cea mai mare intensitate coloristică.

Colorarea tegumentelor și a mucoaselor se datorește depunerii mepacrinei (care are culoarea galbenă) la acest nivel, de unde se elimină treptat. Decolorarea pielii se face mai lent decît a mucoaselor, deoarece substanța se depune în straturile profunde ale epidermului și chiar în derm, de unde se elimină, pe măsura exfolierii straturilor profunde.

Cu valoare practică imediată apare observația că pigmentarea în galben este mai accentuată la persoanele care se expun mult la soare; de aceea este bine să se atragă atenția bolnavilor de a evita expunerea la soare în timpul tratamentului cu mepacrină și cîteva zile după întreruperea acestuia.

Colorarea în galben a fanerelor — unghiile și firele de păr — este rar întîlnită în tratamentele de scurtă durată, dar, o dată produsă, decolorarea se face mai greu decît a tegumentelor și mucoaselor.

Colorarea în galben a secrețiilor sudorală, lacrimală și nazală este posibilă, dar la doze mici este excepțional de rară. Eliminarea mepacrinei prin secrețiile exocrine este trecătoare, fiind grăbită de alcalinizarea urinii prin bicarbonat de sodiu.

Manifestările neuropsihice constituie, alături de manifestările digestive, cele mai importante accidente terapeutice induse de mepacrină în scop antihelmintic. De altfel, termenul *beția mepacrinică* desemnează tulburările neuropsihice care apar în cursul tratamentelor cu doze mari (în formele grave de malarie, în cazul resorbției unor mari cantități de substanță în cursul tratamentului antihelmintic), termen care sugerează asemănarea cu tabloul clinic al beției acute.

Acestea se caracterizează prin *amețeli, cefalee, irascibilitate, agitație psihomotorie, insomnie, logoree, dezorientare temporală, accese convulsive.*

Aceste manifestări neuropsihice traduc existența unei acțiuni de stimulare a sistemului nervos central pe care o are mepacrina, acțiune mai marcată la persoanele în a căror activitate nervoasă superioară predomină procesele de excitație, ca și la cele cu antecedente psihice sau comițiale.

Mecanismul de producere a acestui tip de accident terapeutic este de tip iritativ, existența unor concentrații relativ mari de mepacrină în

Scanned with OKEN Scanner

sistemul nervos central constituind un excitant neobișnuit pentru aceste structuri.

Cu toate că la dozele și durata tratamentului antihelmintic, mepacrina produce rar tulburări neuropsihice și în general de mică intensitate și reversibile în cîteva zile de la suprimarea administrării, este recomandabil să se administreze, în ziua precedentă începerii tratamentului și în timpul tratamentului, o medicație sedativ-hipnotică. În acest sens, cel mai indicat apare fenobarbitalul, care are în plus și o acțiune anticomițială.

Tulburările vizuale sînt numai în mod excepțional semnalate în administrările de scurtă durată ale mepacrinei. Acestea sînt caracterizate prin *edem conjunctival (chemosis)* și scăderea acuității vizuale, ca urmare a eliminării prin secreția lacrimală a mepacrinei, și sînt rapid reversibile, ceea ce face că inutilă orice intervenție medicamentoasă.

Tulburările hematologice sînt de asemenea rar întîlnite în practica terapeutică antihelmintică, dat fiind durata scurtă a tratamentului. Ele interesează toate trei seriile celulare sanguine.

Anemia constatată uneori este de tip hiporegenerativ-aregenerativ, ceea ce pledează în favoarea unui mecanism toxic medular al mepacrinei. Într-adevăr, realizarea unor concentrații mari în măduva hematoformatoare și în hematii, pe de o parte, și eliminarea lentă, pe de altă parte, creează condiții favorizante pentru acțiunea mielotoxică a substanței. Rareori gravă, anemia din cursul tratamentului antihelmintic cu mepacrină este în general fără manifestări de ordin clinic, fiind depistată la examenul hematologic. Ea răspunde foarte bine la medicația stimulantă a eritropoiezei (vitamină B_{12}, acid folic, extracte hepatice etc.). Ca măsură de prudență este bine ca, înainte de instituirea medicației mepacrinice, să se cerceteze sîngele periferic, în vederea depistării unei anemii preexistente care necesită redresarea hematologică în prealabil.

Leucopenia este mai frecvent întîlnită decît anemia, numărul elementelor seriei albe din sîngele periferic marcînd scăderi cu 500—1 000 de elemente/mm^3 față de valorile inițiale.

Mecanismul de producere a leucopeniei este complex datorită, pe de o parte, concentrației substanței în leucocite (de 50—100 de ori mai mare decît în hematii și de 100—200 mai mare decît în plasmă) și, pe de altă parte, intrării în reacție a mepacrinei cu nucleinații și nucleoproteinele. Acest mecanism explică intervenția substanței atît în procesul de genează, cît și în cel de maturare și diferențiere a celulelor seriei albe.

Scanned with OKEN Scanner

În cîteva zile de la suprimarea tratamentului mepacrinic, numărul leucocitelor din sîngele circulant revine la normal.

Trombocitopenia este constatată tot cu ocazia examenului sîngelui periferic, fără să aibă expresie clinică. Reduceri ale trombocitelor din periferie cu 50—80 000/mm^3 sînt lipsite de gravitate și nu necesită modificarea posologiei, deoarece revin repede la valorile inițiale.

Pentru evitarea inducerii modificărilor hematologice, este recomandabil ca, înainte de administrarea mepacrinei, să se efectueze un examen al sîngelui periferic. În cazul în care vreuna din serii este scăzută, atunci este bine să se administreze cîteva zile medicamente stimulante ale hematopoiezei, după care se poate institui tratamentul antihelmintic.

Tulburări funcționale renale pot apărea, uneori, ca urmare a administrării mepacrinei în tratamentul parazitozelor intestinale, dar numai în cazurile în care, din diferite motive (resorbție crescută a substanței din intestin, întîrzierea în administrarea purgativului etc.), au ajuns în circulația generală cantități mari din această substanță. Realizarea unor concentrații mari la nivel glomerulotubular poate produce iritație locală, tradusă prin *hematurie* și *cilindrurie* ; acestea sînt moderate ca intensitate și dispar la scurtă vreme de la întreruperea administrării substanței. Merită menționat faptul că urme de mepacrină au fost decelate încă 30—60 de zile de la ultima administrare. Dacă totuși aceste tulburări funcționale renale sînt accentuate, se poate recomanda acidifierea urinii cu ajutorul clorurii de amoniu (Diurocard) sau al hidroclorotiazidei. Alcalinizarea urinii are, în schimb, proprietatea de a reduce mult eliminarea renală a mepacrinei.

Tulburări cardiovasculare se pot întîlni în cursul tratamentului antihelmintic cu mepacrină, mai ales după administrarea pe sondă și cînd se absorb cantități importante de substanță.

Astfel pot apărea : *vasodilatație, cu scăderea presiunii sanguine, bradicardie* și, în cazuri grave, *colaps*.

Interesant apare faptul că aceste tulburări cardiovasculare se ivesc în perioada dintre administrarea substanței și primul scaun ; o dată cu eliminarea conținutului intestinal (fecale, mepacrină, paraziți) ele dispar, totul reintrînd în normal. Aceasta sugerează un mecanism reflex în producerea modificărilor tensionale, cu punct de plecare mucoasa intestinală ; în plus, acțiunea anticolinesterazică pe care o exercită mepacrina contribuie la accentuarea acestor perturbări vasomotorii.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de tratamentele de lungă durată, unde intervin scăderea forței de contracție a miocardului și întîrzierea conducerii atrioventriculare, în administrările de scurtă durată, aceste mecanisme nu intervin în producerea tulburărilor cardiovasculare.

Indicațiile mepacrinei sînt constituite de teniază (*Taenia solium* și *Taenia saginata*), botriocefaloză și lambliază. Ca pentru majoritatea substanțelor antihelmintice, se face o pregătire prealabilă a bolnavului, în scopul îndepărtării reziduurilor din lumenul intestinal, pentru a se obține prin aceasta o acțiune mai puternică a mepacrinei asupra paraziților. Astfel, bolnavul va fi ținut timp de 2—3 zile înainte de începerea tratamentului la un regim semilichid, ușor absorbabil, bogat în glucide și sărac în reziduuri. În seara zilei care precedă administrarea antihelminticului, se va face o clismă evacuatoare sau bolnavul va lua un purgativ salin (sulfat de sodiu sau de magneziu, în doză de 30 grame).

Administrarea mepacrinei se face dimineața, pe nemîncate, precedată cu o oră de o clismă (în cazul în care nu s-a făcut seara) și de o doză de Fenobarbital (0,10 g, pentru adult, 15 mg, pentru copii) — în vederea evitării manifestărilor neuropsihice). În general, există trei modalități de administrare a mepacrinei :

a) 0,8 g *per os* o dată, dimineața, după care, la 4 ore, se dă un purgativ salin (30 g sulfat de sodiu sau de magneziu). În tot acest timp, bolnavul va respecta repausul la pat. Aceste doze relativ mari, administrate pe stomacul gol, pot foarte ușor să producă iritații ale mucoasei gastrice, urmate de grețuri și vărsături, ceea ce face ca valoarea tratamentului să scadă mult ;

b) administrarea orală a unei doze zilnice de 0,3 g mepacrină, repartizată în trei prize, timp de 3 zile, după ultima priză administrîndu-se purgativul ;

c) introducerea direct în duoden, prin sondă, a dozei totale de mepacrină. Pentru a se asigura concentrația maximă a substanței în intestin, unii autori recomandă introducerea sondei Einhorn în intestin, în așa fel, încît să depășească pilorul cu 40—70 cm, pentru a ajunge în jejun și astfel întreaga cantitate de mepacrină să vină în contact imediat cu scolexul parazitului.

La interval variabil, în funcție de autor, de la 10 minute pînă la 4 ore de la introducerea mepacrinei, se instilează, tot pe sondă, purga-

tivul salin (30 g dizolvate în 100—150 ml apă călduță). În general, această perioadă este importantă, deoarece, dacă se depășește un anumit timp, efectele provocate de substanța antihelmintică asupra parazitului pot să diminue sau chiar să dispară și astfel eliminarea parazitului cu ajutorul purgativului să nu mai fie posibilă. Pe de altă parte, menținerea timp îndelungat a sondei în duoden poate produce mai ușor vărsături, datorită atît acțiunii iritante a mepacrinei, cît și reflexelor produse de meținerea sondei în duoden. Tocmai pentru a se evita acest inconvenient s-a recomandat administrarea purgativului prin aceeași sondă, imediat după mepacrină (la cel mult 10 minute), obținîndu-se astfel rezultate foarte bune, fără apariția unor incidente sau accidente. Bolnavul trebuie să respecte repausul la pat pînă la eliminarea primului scaun, evitînd în acest fel tulburările cardiovasculare. Pentru a se evita ruperea viermelui (tenie sau botriocefal) prin greutatea proprie, este bine ca evacuarea să se facă într-un vas cu apă caldă.

Prin administrarea mepacrinei intraduodenal și apoi a purgativului la scurt interval se reduce mult absorbția medicamentului, care va fi astfel eliminat aproape în totalitate prin scaun. Datorită acestui fapt, mepacrina poate fi bine suportată și de bolnavii cu afecțiuni gastrointestinale și neuropsihice. Introducerea lentă a soluției de mepacrină evită producerea reflexelor de distensie a duodenului prin masa mare de lichid, ceea ce face ușor tolerată substanța pe această cale de administrare.

Rezultatele tratamentului cu mepacrină sînt foarte bune, fiind apreciate de majoritatea autorilor la 80—90% vindecări în teniază și botriocefaloză și la 75—80% în lambliază.

Aprecierea eficacității trebuie făcută pe baza examenului coproparazitologic ; în general, o dată cu primul scaun se elimină și teniile sau botriocefalul, urmărindu-se identificarea scolexului în scaun. În cazul în care scolexul nu s-a eliminat, se vor face 1—2 clisme înalte, pentru eliminarea și acestuia.

În caz de eșec, după o lună se poate repeta tratamentul.

Dat fiind eficacitatea mare, toleranța bună, prețul redus și administrarea relativ ușoară, mepacrina reprezintă un antihelmintic eficient în tratamentul cestodelor mari (tenii și botriocefal) și al lambliazei.

Scanned with OKEN Scanner

DERIVAȚI DE PIPERAZINĂ

Compus organic utilizat în terapeutică încă de la sfîrșitul secolului trecut (mai exact din anul 1891), piperazina a fost recunoscută ca avînd proprietăți antihelmintice abia în ultimii 20 de ani. Inițial, piperazina a fost folosită în tratamentul gutei și ca diuretic, pentru motivul că este un foarte bun solvent al acidului uric. Deși ca medicament antigutos s-a dovedit ineficace (este solvent al acidului uric numai în eprubetă, nu și *in vivo*), piperazina a fost totuși întrebuințată timp relativ îndelungat ca atare, fiind o substanță cu toxicitate redusă.

Proprietățile antihelmintice au fost puse în evidență în urma unei observații clinice, care a semnalat vindicarea clinică și parazitologică a unui bolnav suferind de oxiuriază, care primea piperazină în scop antigutos. Acestei constatări clinice i-au urmat cercetări din ce în ce mai numeroase privind acțiunea antihelmintică a piperazinei, fapt care a dus la evidențierea acțiunii antioxiurice a hidratului și citratului de piperazină. Din observațiile clinice și de laborator a reieșit că piperazina este una dintre substanțele antihelmintice cele mai active și, în același timp, foarte puțin toxice. Căutîndu-se să se obțină derivați cît mai activi, plecîndu-se de la structura de bază a substanței, s-a realizat pe cale de sinteză derivatul dietil-carbamil-metilic al piperazinei (dietil-carbamazină), care, pe lîngă acțiunea antihelmintică față de unii paraziți intestinali comuni omului și animalelor, este una dintre cele mai active substanțe antifilariene.

PIPERAZINA

(Nematocton, Antivermin,
Hermorazin, Entefuge, Entacyl)

Piperazina este utilizată în terapeutică pentru acțiunea sa împotriva diferitelor specii de ascarizi și oxiuri, paraziți ai omului sau animalelor. Asupra mecanismului intim al acțiunii sale antihelmintice se cunosc astăzi încă puține date. Observațiile clinice arată că în urma tratamentului cu piperazină, chiar după administrarea unor doze mari, viermii

intestinali eliminați de bolnavi nu sînt morți, ci numai paralizați, într-o măsură mai mare sau mai mică. (Cercetările *in vitro* pe *Ascaris lumbricoides* arată că viermii care au suferit acțiunea paralizantă a piperazinei își recapătă mobilitatea și induc din nou modificări ale pH-ului din mediul înconjurător, dacă sînt puși în soluție fiziologică timp de 30—40 de minute.) Părerea conform căreia paraziții sînt eliminați morți din intestin nu este împărtășită decît de un număr mic de cercetători. Substanța produce paralizia viermelui, acționînd atît asupra sistemului său nervos, cît și asupra musculaturii — particularitate farmacodinamică ce definește ca neurotropă și musculotropă acțiunea antihelmintică a piperazinei.

Piperazina se absoarbe ușor și foarte repede din tubul digestiv ; tocmai pentru că absorbția este atît de mare, este surprinzătoare acțiunea sa asupra unor paraziți care trăiesc în intestinul gros.

Cu privire la mecanismul acțiunii antihelmintice a piperazinei se cunoaște doar faptul că, după o anumită perioadă de timp, apare paralizia parazitului, care este reversibilă, chiar după mai multă vreme (cercetările atît *in vitro*, cît și la om, *in vivo* converg în acest sens). Pe preparate nerv-mușchi de ascarid se poate observa, în baia de organe în care există hidrat de piperazină neutralizat cu acid clorhidric, diminuarea, pînă la dispariție, a mișcărilor spontane și, în același timp, scăderea tonusului musculaturii. În aceste condiții, preparatul nu mai răspunde la stimularea prin acetilcolină. S-a mai constatat, tot experimental, că piperazina diminuează producția de acid succinic de către parazit. Cu toate acestea, concluziile cercetărilor sugerează că acțiunea antihelmintică a piperazinei este în strînsă legătură cu sistemul neuromuscular al parazitului, și nu cu metabolismul său.

În terapeutică piperazina s-a dovedit unul dintre cele mai active substanțe împotriva ascarizilor și oxiurilor, fiind și astăzi, în condițiile unui arsenal terapeutic antihelmintic foarte bogat, substanța cea mai larg folosită în aceste parazitoze.

În practica medicală curentă se folosesc :

— hidratul de piperazină — soluție 10 și 20%, îndulcită sub formă de sirop ;

— adipatul de piperazină — comprimate.

Dat fiind toxicitatea foarte mică a substanței în administrare orală, avînd un foarte bun indice terapeutic (DL 50 este de aproximativ 140

de ori mai mare ca doza uzuală), medicamentul este suportat foarte bine de majoritatea bolnavilor [1].

Efectele secundare nedorite sînt de intensitate mică, și, în general, apar la doze mult mai mari decît cele terapeutice. Totuși, utilizarea piperazinei este grevată de unele incidente și accidente terapeutice, dintre care mai importante sînt manifestările digestive, neurologice, alergice și cele renale.

Tulburările digestive sînt destul de rar întîlnite în practică, ele constînd în *grețuri, vărsături* și uneori, *diaree*. Probabil că durata scurtă a tratamentului (4—7 zile pentru o cură) contribuie la reducerea accidentelor terapeutice de tip iritativ digestiv. Într-adevăr, administrată în cure de 4 zile, în doze zilnice care să nu depășească 2 g la adult și 0,1 g pe an de vîrstă la copil, piperazina este bine tolerată digestiv. Dintre cele două forme de administrare curent utilizate în terapeutică, adipatul de piperazină este mai bine suportat, deoarece, avînd o solubilitate redusă (5,5% la 20° și 7,5% la 37°), se absoarbe mult mai puțin în intestin, exercitînd o acțiune iritantă digestivă minimă. În plus, permite menținerea în intestin a unor concentrații mari de substanță, ceea ce creează condiții mai bune de acțiune asupra paraziților. Hidratul de piperazină este mai iritant pentru mucoasa gastrointestinală decît adipatul și, după unii autori, mai greu maniabil, deoarece unitatea de măsură pentru această formă medicamentoasă — linguriță — nu permite o dozare perfectă a principiului activ (o linguriță conține 6,5 ml sirop de piperazină, respectiv 50 mg hidrat de piperazină). Și modul diferit de administrare (comprimatele după-masă, iar siropul înainte de masă, pe nemîncate) conferă superioritate adipatului de piperazină, iritația digestivă fiind minimă.

Încercările de tratament în masă al ascaridiozei folosind citrat de piperazină în doză unică (2 g la bolnavii sub 20 de kilograme și 3 g, la cei peste 20 de kilograme și la adulți) nu au fost marcate de creșterea acțiunii iritante digestive.

Repartizarea dozei zilnice în trei prize evită, în majoritatea cazurilor, acțiunea iritantă gastrointestinală a piperazinei.

---

[1] Indicele terapeutic definește raportul dintre DL 50 (doza mortală pentru 50% din animale) și DE 50 (doză care produce efectul scontat la 50% din animale). Un coeficient minim — pentru a avea o substanță cu minimum de toxicitate pentru utilizarea clinică — trebuie să fie egal cu 10. Sub această valoare substanța respectivă nu poate fi folosită în terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Fiind de mică intensitate, manifestările digestive nu necesită măsuri speciale profilactice sau curative, ele dispărînd o dată cu întreruperea tratamentului antihelmintic.

Manifestările alergice se produc cu o incidență mai mare decît cele digestive însă, fiind de mică importanță, pot trece neobservate sau necorelate cu tratamentul piperazinic. Astfel, în cursul administrării substanței în scop antihelmintic, pot apărea erupții cutanate, manifestări din partea mucoaselor și ascensiune termică.

Erupțiile cutanate sînt variate ca formă de manifestare : eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, fără localizare de predilecție. Ele apar la scurt timp de la instituirea acestei terapeutici (prima sau a doua zi) și durează încă 1—3 zile, după care dispar spontan.

Manifestări din partea mucoaselor se întîlnesc, mai ales, la persoanele cu un fond alergic, la care pot apărea senzația de lipsă de aer produsă prin bronșiolospasm, coriză — expresie a edemului și a hipersecreției mucoasei nazale — diaree, produsă prin același mecanism, însă la nivelul mucoasei intestinale.

Ascensiunea termică apare, în ordine cronologică, după celelalte manifestări alergice, însoțindu-le pe acestea sau ivindu-se în unele cazuri chiar ca singura formă de manifestare a accidentelor de acest tip. Nu se însoțește de frisoane și nici de alterarea stării generale. Fiind de durată scurtă și nedepășind temperatura normală decît cu 1—1°,5, aceasta poate să nu fie sesizată de către bolnav sau să fie corelată cu alți factori (răceală, gripă, bronșite etc.), în afara celui medicamentos.

Toate manifestările alergice induse de tratamentul piperazinic — indiferent dacă sînt cutanate, mucoase sau de ordin general — diminuează și chiar dispar spontan, chiar în condițiile continuării administrării substanței. Dacă totuși acestea sînt supărătoare, se va face apel la medicația antihistaminică (Romergan, Nilfan, Feniramin, Clorfenoxamina).

Manifestările neurologice sînt rar întîlnite în practica medicală, însă, dat fiind mecanismul lor particular la producere, pe de o parte, și o anumită gravitate, pe de altă parte, ele trebuie avute în vedere în cazul recomandării acestui tip de medicație la bolnavii cu diferite afecțiuni neurologice.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, în timpul tratamentului și, uneori, chiar și în zilele următoare suprimării administrării piperazinei, bolnavii pot prezenta cefalee, *tremurături ale extremităților, incoordonare a mișcărilor, tendința de a cădea într-o parte, contracții clonice ale extremităților, atonie musculară.*

Mecanismul de producere a acestor tulburări este legat de particularitățile farmacodinamice și metabolice ale piperazinei. Cu toate că este o substanță antihelmintică foarte activă asupra unor paraziți localizați în intestinul gros, piperazina se absoarbe ușor și foarte repede din tubul digestiv. Fără a se cunoaște foarte bine soarta acesteia în organism, se știe însă că o parte din cantitatea care ajunge în circulația generală este eliminată ca atare prin urină, iar o parte este degradată, foarte probabil, la nivelul hepatic. Ajunsă în sistemul nervos central, piperazina produce iritația diferitelor structuri, dintre care mai sensibile par scoarța cerebrală și cerebelul. Astfel, acțiunea iritantă asupra cortexului se traduce pe plan clinic prin apariția cefaleei și a contracțiilor clonice ; la comiții, administrarea piperazinei poate induce reapariția acceselor convulsive, creșterea frecvenței și a intensității acestora. Examenul electroencefalografic evidențează modificări ale activității electrice a creierului de tip iritativ (vîrfuri, vîrfuri lente, unde lente).

Afectarea cerebelului se exteriorizează prin apariția tremurăturilor extremităților, atonie musculară de diferite grade, incoordonare motorie, laterodeviație.

Este posibil ca atonia musculară să fie produsă și printr-un mecanism periferic, neuromuscular, mecanism prin care piperazina își exercită acțiunea sa antihelmintică, vermifugă.

Rareori de intensitate mare, tulburările neurologice nu constituie un motiv de întrerupere a medicației piperazinice și nici de modificare a posologiei. Cu toate acestea, nu pare lipsită de valoare practică administrarea, în special la persoanele cu suferințe neurologice, a unui sedativ central, concomitent cu preparatul de piperazină. În acest sens se pot folosi, cu succes, derivații barbiturici (Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital), în doze zilnice care să nu depășească pe cele uzuale, fracționate în 2—3 prize.

Este posibil ca încă un timp de la suprimarea tratamentului antihelmintic să persiste tulburările neurologice, dar, indiferent de intensitatea și durata lor, ele retrocedează spontan. Se va avea însă în vedere, la cura (sau curele) următoare, să se administreze sedative centrale, o

dată cu piperazina, bolnavilor la care au apărut aceste tulburări în timpul primei cure de tratament.

Tulburările funcționale renale au fost citate rar ca accident terapeutic piperazinic, ele fiind o descoperire de laborator (efectuarea examenului sumar de urină) și numai în mod excepțional avînd expresie clinică.

Astfel, începînd de a doua zi de la instituirea tratamentului, pot apărea *hematurie și cilindrurie*, care durează încă 24—48 de ore după întreruperea administrării piperazinei. Eliminarea renală a substanței care a intrat în circulația generală, prin acțiunea iritantă pe care o exercită asupra glomerulilor și în special asupra membranei tubulare, este responsabilă de apariția în urina definitivă a unui număr de hematii și de cilindri (hialini și hematici) mai mare decît normal.

În cazuri foarte rare pot apărea *edeme discrete*, care dispar la scurt timp după terminarea tratamentului antihelmintic. Dat fiind raritatea acestui tip de accident terapeutic, nu s-au făcut cercetări în vederea stabilirii mecanismului de producere a retenției hidrice. Este posibil ca iritația asupra epiteliului tubular renal să perturbeze schimburile hidroelectrolitice în așa fel, încît să se retroresoarbă o cantitate mai mare de apă decît în mod normal, aceasta acumulîndu-se în spațiul interstițial.

În orice caz, raritatea și importanța redusă a tulburărilor funcționale renale nu contraindică folosirea acestei substanțe la bolnavii cu suferințe renale bine suportate de bolnavi.

*

În terapeutică, piperazina se folosește practic sub două forme :

— sirop 10 sau 20% (hexahidratul de piperazină) ;

— comprimate a 0,3 g (adipat sau citrat de piperazină — deoarece, spre deosebire de hidrat, acestea nu sînt higroscopice).

În tratamentul oxiuriazei, piperazina se administrează într-o doză zilnică de 1—3 g, repartizată în 2—3 prize : înainte de masă hidratul de piperazină, respectiv siropul, iar după masă, formele nehigroscopice (citratul sau adipatul de piperazină), respectiv comprimatele. Recomandarea unor autori de a se administra întreaga doză zilnică într-o singură priză, dimineața, nu este împărtășită de majoritatea cercetătorilor. Durata tratamentului este variabilă — între 5 și 8 zile pentru o cură — putîndu-se efectua 2 sau 3 cure cu pauză de o săptămînă între ele.

De asemenea, un tratament mai simplu recomandă administrarea de 3 ori/zi a cîte unui gram de piperazină, doar o singură zi, modalitate

Scanned with OKEN Scanner

terapeutică ce a dat în general rezultate bune, inferioare însă schemelor terapeutice clasice.

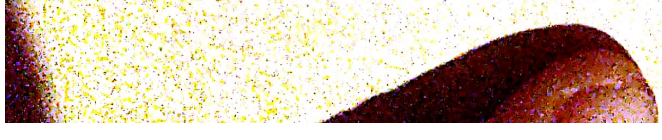
La copii, piperazina se administrează mai ales sub formă de hidrat, deoarece aceștia primesc cu mai multă plăcere siropul decît comprimatele, cu toate că dozarea siropului se face mai puțin corect. (Linguriță folosită ca unitate de măsură poate contribui, prin variațiile sale dimensionale, la supradozări medicamentoase.) Doza zilnică la copii este de 0,10 g/an de vîrstă, ajungîndu-se la copilul mare la doza de 1 g/zi ; și la această categorie de bolnavi este valabilă aceeași recomandare de a se fragmenta doza zilnică în 2—3 prize egale.

Analiza rezultatelor obținute de diferiți cercetători în tratamentul oxiuriazei atestă că durata optimă de administrare este de 4 zile, rezultatele fiind bune în circa 94% din cazuri (după 3 zile de tratament vindecările sînt de 83%, iar după 2 zile de administrare, de 68%). Prelungirea tratamentului peste 4 zile nu a dus la obținerea unui procent mai mare de vindecări.

În ascaridioză, rezultatele obținute în urma administrării de piperazină sînt evaluate la minimum 75% din cazuri, după unii autori ajungînd pînă la 94% vindecări.

O experiență interesantă și utilă s-a efectuat în Tanganyka, unde s-a încercat un tratament în masă al ascaridiozei, folosindu-se citratul de piperazină în doză unică. S-au utilizat în acest scop tablete de citrat de piperazină. Doza administrată pentru o singură dată a fost de 2 g la bolnavii sub 20 kg și de 3 g, la cei cu o greutate depășind 20 kg și la adulți. Cu toate că nu s-a putut face un control sistematic la toți cei tratați, rezultatele par a fi destul de bune. Astfel, dispariția ouălor s-a constatat la 72% din cazuri, fapt care a determinat pe autorii cercetării respective ca pentru astfel de cure în masă să recomande tratarea întregii populații o dată pe lună, timp de cel puțin 4 luni.

În ceea ce privește pregătirea bolnavilor, majoritatea autorilor sînt de părerea că nu este necesară o pregătire prealabilă și nici administrarea unui purgativ la sfîrșitul curei. Cu toate acestea, este bine să se evite ingerarea alcoolului sub orice formă, deoarece acesta este un bun solvent al piperazinei, ceea ce conduce la creșterea toxicității sale prin creșterea resorbției digestive. În plus, administrarea purgativului la sfîrșitul fiecărei cure are ca rezultat eliminarea paraziților care nu și-au pierdut complet motilitatea și mai opun rezistență peristaltismului intestinal.



Scanned with OKEN Scanner

ADIPATUL DE PIPERAZINĂ

Adipatul de piperazină este un compus stabil, o sare care se păstrează ușor, nefiind higroscopică ; se poate administra cu ușurință, neavînd gust sau miros dezagreabile. Conține 37% piperazină anhidră sau echivalentul a 83% hidrat de piperazină. Solubilitatea sa redusă (aproximativ 5%) constituie un avantaj, deoarece contribuie le scăderea cantității de piperazină absorbită intestinal ; aceasta are două repercusiuni, și anume realizarea unei concentrații mari în lumenul intestinal (deci creșterea eficacității antihelmintice) și scăderea incidenței și a intensității efectelor secundare nedorite.

Toxicitatea adipatului de piperazină este mult mai mică (de circa 2,5 ori) decît a hidratului de piperazină.

Eficacitatea antihelmintică nu s-a dovedit însă superioară celei a hidratului sau citratului de piperazină în tratamentul oxiuriazei sau al ascaridiozei.

DIFENIL-ACETATUL DE PIPERAZINĂ

Se caracterizează printr-o toxicitate mică, inferioară chiar adipatului. Coeficientul său terapeutic este de 1/45, ceea ce-i conferă o bună limită de siguranță.

DILAURATUL DE PIPERAZINĂ

În scopul scăderii solubilității piperazinei, pentru a realiza concentrații mai mari în intestin și pentru a mări astfel acțiunea sa antihelmintică, s-a încercat obținerea pe cale sintetică a unor derivați rezultați din salificarea piperazinei cu acizi grași liniari. Astfel, au fost cercetați din punct de vedere farmacodinamic : dicaproinatul de piperazină, dilauratul de piperazină, dimiristatul de piperazină, dipalmitatul de piperazină și distearatul de piperazină. Rezultatul cercetărilor evidențiază faptul că salificarea piperazinei cu acești acizi grași îi mărește acesteia activitatea antihelmintică, cu condiția ca lanțul atomilor de carbon să

Scanned with OKEN Scanner

nu fie prea lung. Maximum de activitate se constată la acizii cu 12 și 14 atomi de carbon (dilauratul și dimiristatul de piperazină), astfel :

Dicaproinat de piperazină	10 atomi de carbon
Dilaurat de piperazină	12 „ „ „
Dimiristat de piperazină	14 „ „ „
Dipalmitat de piperazină	16 „ „ „
Distearat de piperazină	17 „ „ „

Din punctul de vedere al toxicității, dilauratul de piperazină se caracterizează printr-o toxicitate de două ori mai mică, printr-un coeficient chimioterapeutic de 5 ori mai mare decît al hidratului de piperazină (1/309, față de 1/68), ceea ce face ca substanța să prezinte o margine de siguranță remarcabilă.

Derivații stearinici și sebacinici par a fi cu 20—25% mai activi decît piperazina simplă (hidrat sau citrat). Dar ambele produse au miros și gust neplăcute și, în plus, o acțiune iritantă locală (gastroduodenală, în cazul administrării orale), ceea ce crește mult incidența tulburărilor digestive. Din această cauză, aceste tipuri de derivați nu au intrat în terapeutica curentă antihelmintică.

DIETILCARBAMAZINA

(Hetrazan, Ditrazin, Notezin, Banocid)

Dietilcarbamozina (dehidrogencitratul dictil-carbomil-metilic al piperazinei) s-a dovedit a fi cea mai activă substanță folosită (începînd din anul 1947) în filarioză — boală tropicală cu foarte largă răspîndire, produsă de nematodul *Wuchereria bancrofti*. De asemenea este activă și asupra ascarizilor și oxiurilor, fiind însă inferioară piperazinei.

Acțiunea sa antihelmintică se exercită, în primul rînd, asupra microfilariilor circulante ; viermii adulți sînt omoriți numai la concentrații mari de substanță activă, greu de realizat în condițiile unei posologii corecte.

Mecanismul de acțiune este necunoscut. Cercetîndu-se acțiunea *in vitro* a dietilcarbamazinei asupra microfilariilor, s-a constatat că atît substanța ca atare, cît și serul animalelor tratate nu sînt active față de paraziți. Serul de om (cu glucoză și soluție Ringer) conținînd citrat de dietilcarbamazină în concentrație de 0,2 g‰ nu influențează *in vitro* nematodul. La fel nu se constată nici o modificare în cazul în care paraziții sînt intro-

duși în serul sanguin obținut de la animale cărora li s-a administrat în prealabil substanța. Aceasta sugerează că în organism dietilcarbamazina nu suferă astfel de transformări care să o prefacă în substanță toxică pentru parazit. În schimb, după citeva minute de la injectarea intravenoasă a dietilcarbamazinei, microfilariile circulante dispar. S-a presupus astfel că sub acțiunea medicamentului parazitul suferă o serie de modificări, încît poate fi ușor fagocitat, fixat în sistemul reticuloendotelial și, cu timpul, distrus. Dispariția din sîngele periferic este însoțită de creșterea numărului microfilariilor și de aglomerarea lor în ficat, unde par a fi distruse de S.R.E. Din acest punct de vedere, dietilcarbamazina își exercită acțiunea antifilariozică printr-un mecanism asemănător opsoninelor.

Activitatea antioxiuriazică și antiascaridiozică este după cunoștințele actuale, produsă printr-un mecanism asemănător cu cel al piperazinei, însă este inferioară acesteia ca intensitate. Vindecările în ascaridioză sînt în jur de 50%, fiind cu 50—75% inferioare celor realizate de hidratul de piperazină.

Administrată pe cale orală, dietilcarbamazina se absoarbe foarte repede din intestin. Această absorbție rapidă are o mare importanță pentru acțiunea antifilariană. Cu toate acestea, substanța este activă și împotriva paraziților intestinali, particularitate farmacodinamică caracteristică tuturor derivaților de piperazină.

Aproximativ 10—25% din cantitatea absorbită prin mucoasa intestinală se elimină nemodificată prin urină în circa 24 de ore. Restul substanței este probabil degradată de către ficat, transformată în piperazină, metilpiperazină și alți derivați (fără acțiune asupra filariilor).

Toxicitatea dietilcarbamazinei, — atît experimental pe animal, cît și la om, — este foarte mică, avînd un foarte bun indice terapeutic.

Efectele secundare nedorite ale substanței sînt în general asemănătoare ca frecvență, intensitate și mecanism de acțiune cu cele produse de piperazină. Medicamentul este bine tolerat, accidentele terapeutice fiind extrem de rare și lipsite în general de gravitate (manifestările digestive, neurologice, renale); mai importante sînt însă manifestările alergice. După părerea majorității autorilor, unele dintre efectele secundare nedorite ale substanței și, mai ales, cele alergice nu se datoresc medicamentului însuși, ci punerii în libertate a produșilor rezultați din distrugerea microfilariilor, organismul sănătos tolerînd foarte bine doze de 6—10 mg/kilocorp, fără tulburări importante. De obicei, la persoanele infestate, în primele zile de tratament apar febră, cefalee, dureri muscu-

Scanned with OKEN Scanner

lare, accese de strănut, tuse iritativă, erupție urticariană extrem de pruriginoasă, adenopatii și chiar edeme, pe un fond general de oboseală, toropeală.

Indiferent de intensitatea acestor manifestări, el nu contraindică continuarea tratamentului, fiind influențate în mod evident de medicația antihistaminică.

Greșturile, vărsăturile și starea de oboseală sînt datorite substanței și apar în special după doze mari. Se consideră că doza maximă la om este de 20 mg/kilocorp.

Indicația majoră a dietilcarbamazinei este reprezentată de filarioză, parazitoză în care dă rezultate foarte bune. Se administrează *per os* în doză de 2—6 mg/kilocorp/zi, repartizată în trei prize, de preferință în timpul meselor. După o cură care durează 10—20 de zile, urmează o pauză de 10—30 de zile și apoi o nouă cură. Eventual, dacă se consideră necesar, se mai poate relua tratamentul (încă 10 zile) după o pauză de 20—30 de zile.

Dietilcarbamazina este utilă, de asemenea, în tratamentul ascaridiozei și mai puțin în oxiuriază. Dat fiind durata scurtă a administrării (7 zile pentru o cură) în comparație cu filarioza, în ascaridioză se administrează într-o doză de 6—10 mg/kilocorp/zi, repartizată în 3 prize ; o eventuală nouă cură se poate efectua după o pauză de 7 zile cu rezultate mulțumitoare, inferioare însă celor obținute cu piperazină.

DITIAZANINA

Substanță colorantă cu structură cianinică, ditiazanina constituie, alături de pirviniu, una dintre substanțele antihelmintice foarte active, fapt pentru care utilizarea sa s-a extins de la industria coloranților, la terapeutică. Ditiazanina s-a dovedit a avea acțiune vermicidă asupra a numeroși paraziți intestinali : *Strongyloides stercoralis, Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus ;* este deosebit de activă, în special, asupra primilor doi paraziți, asupra cărora celelalte substanțe din arsenalul terapeutic antihelmintic modern sînt puțin active și inferioare ditiazaninei.

Mecanismul acțiunii vermicide este comun cu al celorlalți derivați cianinici, și anume interferarea reacțiilor glicolitice — atît a celor aerobe,

cît și a celor anaerobe. Inhibarea glicolizei are ca urmare moartea parazitului în foarte scurt timp de la contactul cu substanța activă.

Faptul că ditiazanina este activă și asupra unor paraziți care nu se găsesc în lumenul intestinal, ci în grosimea peretelui diferitelor segmente ale tubului digestiv, atestă că substanța își exercită acțiunea atît local, cît și pe cale generală, după absorbția sa.

Administrată pe cale orală, ditiazanina este în cea mai mare parte eliminată prin scaun și în proporție de pînă la 30% din cantitatea totală este absorbită intestinal și vehiculată în sînge. Eliminarea substanței din circulație se face pe cale renală, unde poate exercita o acțiune iritativ-toxică.

În utilizarea terapeutică, ditiazanina produce unele accidente care, în general, sînt lipsite de gravitate, deoarece sînt de mică intensitate și dispar spontan la scurt interval de la întreruperea tratamentului. Dacă însă, din diferite motive (supradozare, prelungirea nejustificată a duratei de administrare, leziuni inflamatorii ale mucoasei intestinale), ajung în circulația generală cantități mari de substanță, atunci toxicitatea acesteia crește, iar accidentele pe care le poate produce sînt de gravitate mare.

Dintre acestea, mai importante sînt manifestările digestive și tulburările funcționale renale.

Manifestările digestive apar în general precoce, fiind legate chiar de primele administrări și putîndu-se accentua progresiv. Ele sînt cu atît mai marcate, cu cît dozele folosite sînt mai mari și cu cît durata tratamentului se prelungește. În acest sens, este interesant de semnalat faptul că incidența cea mai mică a tulburărilor digestive se constată în cazul în care durata administrării substanței nu se prelungește peste 5—7 zile și că este mult mai mare în condițiile în care bolnavul primește acest tip de medicație timp de 18—21 de zile, consecutiv.

Grețurile, senzația de arsuri epigastrice, durerile abdominale difuze sau de tip colicativ, vărsăturile și diareea — sînt cele mai importante tulburări digestive, care, în grade diferite, apar la circa o treime dintre bolnavii care primesc ditiazanina în scop antihelmintic.

Mecanismul de producere a acestor manifestări este de tip iritativ, și anume acțiunea iritantă pe care substanța o produce asupra mucoasei tubului digestiv. Este de remarcat faptul că iritația este mai puternică pentru segmentele proximale (stomac, duoden) și mai redusă pentru cele distale ale tubului digestiv (jejun, ileon). Aceasta, datorită reducerii concentrațiilor substanței în sucurile digestive, pe măsură ce substanța pro-

Scanned with OKEN Scanner

gresează în tractul intestinal, ca urmare a resorbției intestinale a unei cantități de circa 1/3 din cea administrată.

Intensitatea și frecvența manifestărilor digestive de tip iritativ sînt reduse simțitor prin repartizarea dozei zilnice în trei prize, administrate în timpul mesei sau după. Pentru reducerea și mai mult a iritației gastro-duodenale, ditiazanina se prepară în forme enterosolubile (drajeuri keratinizate sau capsule gelatinoase), care eliberează substanța activă numai în jejun, unde acțiunea iritantă este mult mai puțin importantă. Prin acest artificiu farmacologic, însă, se realizează diminuarea intensității și a frecvenței greșturilor, vărsăturilor, durerilor epigastrice, însă nu este influențată iritația intestinală. La acest nivel substanța activă produce accelerarea tranzitului intestinal (2—3 scaune pe zi, fără modificări patologice ale acestora).

Frecvența mai mare a tulburărilor digestive la persoanele cu suferințe digestive de tip inflamator impune prudență în administrarea ditiazaninei la acestea, cu atît mai mult, cu cît există riscul creșterii, în aceste condiții, a resorbției unor cantități mari de substanță activă și a toxicității renale.

Tulburările funcționale renale se constată relativ frecvent în practică, însă în cea mai mare parte din cazuri sînt puțin importante. În general, ele sînt descoperite cu ocazia efectuării examenului de urină, fără a avea expresie clinică. Astfel, se pot decela albuminurie, cilindrurie, hematurie și uneori, chiar retenție azotată.

Albuminuria — apariția în urină a proteinelor cu greutate puțin superioară celor care traversează și în mod normal filtrul glomerular — se constată, mai ales, în cazurile în care se folosesc doze mari de ditiazanină și timp de peste 15 zile.

Acțiunea iritantă a substanței asupra membranei glomerulare face ca în tubi să ajungă proteine cu greutate moleculară pînă la 100 000, care nu mai pot fi retroresorbite tubular, apărînd astfel în urina primitivă.

Cilindruria constituie expresia afectării tubulare, în lumenul tubular detașîndu-se proteine, celule epiteliale, hematii.

Hematuria este întotdeauna microscopică ; la examenul cantitativ al sedimentului urinar, se constată un număr crescut de hematii pe unitatea de volum sau de timp, care poate merge pînă la de 5—10 ori valorile normale.

Retenția azotată apare în cazuri grave, cînd s-au resorbit cantități mari de ditiazanină, care au exercitat acțiune toxică asupra glomerulilor

și, mai ales, asupra tubilor renali. La examenul biochimic al sîngelui se evidențiază creșterea ureei sanguine, a azotului total neproteic, a acidului uric etc.

În literatură sînt citate și cazuri de *insuficiență renală acută*, apărută în timpul tratamentului cu ditiazanină în scop antihelmintic. Era vorba, pe lîngă o suferință renală cronică preexistentă, și de resorbția unor cantități mari din substanța administrată pe cale orală, ca urmare a inflamației mucoasei intestinale a acestor bolnavi.

În majoritatea cazurilor însă, tulburările funcționale renale dispar la scurt timp de la întreruperea tratamentului cu ditiazanină.

Ca măsură de prduență, este recomandabil ca, înainte de instituirea terapiei antihelmintice cu această substanță, să se efectueze examenul sumar al urinii, pentru a se decela o eventuală modificare funcțională renală preexistentă. În cazul unor afecțiuni renale, se impune mult discernămînt în vederea aprecierii oportunității acestei terapii sau folosirea altei substanțe antihelmintice, cu potențial toxic redus sau nul.

Doza de ditiazanină administrată în scop vermicid este de 40—45 mg/kilocorp/zi. (Fiind vorba de o substanță foarte activă, stabilirea dozei se face în raport cu greutatea corporală, chiar și la adult.) Pentru reducerea incidenței tulburărilor digestive, este indicat să se administreze după-masă sau în timpul mesei, doza zilnică repartizîndu-se în 3 prize, la interval de 4—6 ore.

În funcție de indicația clinică, durata tratamentului este variabilă între 5 și 20 de zile pentru o cură ; la nevoie, se poate repeta o nouă cură după 45—60 de zile.

Utilizată cu discernămînt, ditiazanina constituie un valoros agent antihelmintic în tratamentul unor parazitoze, asupra cărora alte substanțe sînt mai puțin active sau grevate de o toxicitate mai mare.

DERIVAȚI DE PIRVINIU

PAMOATUL DE PIRVINIU

(Vermigal, Povan, Molevac)

Structură chimică de un tip particular pentru substanțele antihelmintice, pamoatul de pirviniu — sare a pirviniului cu acid pamoic — este socotit printre cele mai active preparate și mai utile în tratamentul oxiuriazei și, în măsură mai mică, al strongiloidozei.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea antihelmintică a fost descoperită cu ocazia cercetării sistematice a substanțelor colorante, cu care ocazie s-a constatat că toți derivații coloranți, indiferent de structura lor, au într-o anumită măsură și acțiune antiparazitară ; printre aceștia, derivații cianinici s-au dovedit cu proprietăți superioare. Cei mai activi dintre aceștia și care, datorită toxicității generale reduse, au și fost introduși în terapeutică sînt ditiazanina și pirviniul — substanțe chimice strîns înrudite structural și mult apropiate din punct de vedere farmacodinamic.

Acțiunea antiparazitară are un spectru destul de redus, substanța fiind deosebit de activă asupra oxiurilor și în mai mică măsură asupra strongiloidului ; în schimb, eficacitatea sa este deosebită, asigurînd vindecări în aproape toate cazurile (95—100%).

Valoarea terapeutică antihelmintică deosebită a pamoatului de pirviniu se datorește unor particularități farmacodinamice, dintre care mai importante sînt :

— realizarea, la nivelul tubului digestiv, a unor concentrații mari și constante ;

— eficacitatea deosebită datorită acțiunii atît asupra viermilor, pe care-i distruge (acțiune paraziticidă), cît și asupra ouălor ;

— comoditatea tratamentului, necesitînd o singură administrare ;

— lipsa acțiunilor negative ; ca urmare a insolubilității substanței, ea nu se absoarbe din tubul digestiv, exercitîndu-și acțiunea exclusiv la acest nivel.

Mecanismul acțiunii antihelmintice este de un tip particular față de celelalte substanțe antiparazitare, pamoatul de pirviniu interferează lanțul reacțiilor glicolitice — atît aerobiotice, cît și anaerobiotice — ale metabolismului viermilor. Responsabilă de această acțiune este componenta amidinică din structura complexă a pirviniului. Acidul din moleculă nu are importanță pentru efectul antiparazitar, el putînd fi acidul pamoic (în cazul preparatului românesc Vermigal) sau acidul clorhidric etc.

Toxicitatea substanței este minimă, practic nulă, deoarece, fiind insolubilă, nu se absoarbe, exercitîndu-și acțiunea în lumenul tubului digestiv. Dintre incidentele posibile pe care le produce pamoatul de pirviniu, menționăm tulburările digestive de tip iritativ și colorarea conținutului gastrointestinal, care ar putea conduce la confuzii de diagnostic.

Tulburările digestive sînt întîlnite foarte rar în practică, deoarece durata tratamentului este scurtă — numai o singură zi —, iar dozajul este foarte bine stabilit, astfel încît nu se produc supradozări. Substanța,

Scanned with OKEN Scanner

fiind insolubilă în apă, se folosește în terapeutică sub formă de suspensie, care se administrează într-o singură priză ; pamoatul de pirviniu parcurge tubul digestiv fără a se absorbi. Din cantitatea ingerată, 60% se elimină ca atare, nemodificată, prin scaun, restul de 40% nu se știe ce soartă are, deoarece nu se regăsește în materiile fecale. Realizarea unor concentrații mari în stomac și intestin poate constitui un factor iritativ pentru mucoasa acestor organe ; acțiunea iritantă se traduce prin ivirea *greților, vărsăturilor, a durerilor epigastrice și a colicilor abdominale.*

Pentru evitarea acestor neplăceri, care sînt mai mult incidente decît accidente terapeutice, se recomandă administrarea medicamentului după-masă și, preferabil, după masa de prînz, cînd este ingerată o cantitate mai mare de alimente, care au un rol protector al mucoaselor gastrică și intestinală.

Tot ca un incident terapeutic trebuie privită *colorarea secreților digestive în roșu*, fapt care ar putea crea confuzii de diagnostic. Pamoatul de pirviniu este o pulbere microcristalină de culoare roșie, care eliminîndu-se în proporție de cel puțin 60% sub formă nemodificată, imprimă această culoare tuturor secreților digestive : gastrică, duodeno-pancreatico-biliară, intestinală. Astfel, eventualele vărsături, indiferent de conținutul lor (apos, alimentar), vor avea culoarea roșie, ca și scaunele, care, în primele emisiuni pînă la eliminarea completă a substanței din tubul digestiv, vor avea aceeași culoare.

Fără a putea avea valoare interpretativă, *fotosensibilizarea*, citată în literatură ca fiind imputabilă tratamentului antihelmintic cu pamoat de pirviniu, trebuie avută în vedere și poate că n-ar fi lipsită de valoare practică recomandarea ca în ziua în care se face tratament și chiar 1—2 zile după aceea, bolnavul să evite expunerea la soare.

*

Eficacitatea deosebită și lipsa toxicității conferă pamoatului de pirviniu o valoare deosebită în tratamentul oxiuriazei, parazitoză care este încă greu de tratat. Tratamentul fulger ce se poate efectua cu această substanță o face preferată altor substanțe în cura acestei parazitoze, ca și a strongiloidozei, unde s-a dovedit, de asemenea, superioară altor antihelmintice.

Doza de 5 mg/kilocorp, fără a se depăși la adult 300 mg, s-a dovedit suficientă pentru a realiza vindecări de 95—100% din cazuri. Suspensia folosită în terapeutică are o concentrație de 1/100, conținînd 10 mg/ml ;

Scanned with OKEN Scanner

unitatea de măsură pentru această formă medicamentoasă — linguriță — conține 5 ml suspensie, respectiv 50 mg substanță activă.

Reapariția ouălor sau a formelor vegetative de *Enterobius vermicularis* după 7—10 zile ridică mai puțin problema rezistenței la tratament a formelor tinere de oxiuri, fiind mai degrabă vorba de o reinfestare. Acest punct de vedere are două consecințe de ordin practic, la fel de importante :

— necesitatea respectării recomandărilor privitoare la igiena personală (corporală, a lenjeriei), nici unul dintre medicamentele active împotriva oxiurilor nefiind capabil să suprime aceste măsuri igienice ;

— necesitatea repetării tratamentului după 10—14 zile — una sau două cure de cîte o zi ; aceleași recomandări sînt valabile și pentru persoanele din anturajul bolnavului, în vederea evitării heteroinfestării.

În tratamentul strongiloidozei se recomandă administrarea pamoatului de pirviniu în doze mai mici (2—5 mg/kilocorp/zi) administrate timp de 5—7 zile ; rezultatele obținute prin această schemă terapeutică sînt superioare celor obținute cu ditiazanină.

Îmbinarea măsurilor de ordin terapeutic cu cele de igienă individuală și colectivă contribuie la creșterea valorii terapeutice la 100% și la definirea pamoatului de pirviniu drept substanță ideală în tratamentul oxiuriazei.

DERIVAȚI DE SALICILAMIDĂ

NICLOSAMIDUL

(Niclosamid, Yomesan, Fenasal, Vermitin, Radeverm, Tremendin)

Derivat de salicilamidă (clornitrofenil-salicilamidă) introdus în terapeutica antihelmintică în ultimii 8 ani, niclosamidul constituie una dintre substanțele cele mai active și mai mult folosite în prezent în acest scop. Valoarea sa terapeutică este conferită de cel puțin trei factori, și anume :

— spectrul larg al acțiunii antihelmintice, care cuprinde toate cestodele — atît pe cele mai mari (*Taenia solium*, *Taenia saginata* și botriocefalul), cît și pe cele mici ;

— proprietățile vermicide ale substanței ;

— comoditatea administrării, schema terapeutică fiind foarte simplă, reducîndu-se la două doze luate la interval de o oră ;

— lipsa acțiunilor negative ale substanței ;

— acțiunea antihelmintică este evidentă numai *in vivo*, ceea ce sugerează faptul că, sub influența sucurilor digestive, substanța activă suferă anumite transformări biochimice.

Mecanismul acțiunii antihelmintice a niclosamidului este de un tip particular, nemaifiind întîlnit la celelalte substanțe. Pe de o parte, el produce leziuni distructive ale paraziților și, fapt foarte important, acestea interesează extremitatea proximală a parazitului — scolexul și primele segmente, componente vitale pentru activitatea și funcția de reproducere a acestuia — și, pe de altă parte, sensibilizează parazitul față de acțiunea distructivă a enzimelor proteolitice din tubul digestiv. Substanța pătrunde în corpul parazitului și determină două tipuri de acțiuni : una funcțională — paralizia musculaturii netede a orificiului bucal, astfel încît se detașează de pe pereții intestinului — și alta morfologică — distrugerea viermelui, începînd cu scolexul. Acțiunea proprie distructiv-necrozantă a substanței ca și acțiunea sucurilor digestive prin componentele lor proteolitice (acidul clorhidric, pepsina, tripsina, chemotripsina) fac posibilă dispariția scolexului și a primelor segmente ale parazitului. La începutul introducerii în arsenalul terapeutic antihelmintic, cînd nu se cunoșteau suficient de bine aceste particularități ale niclosamidului, se considera că substanța are capacitatea de a elimina paraziții, dar fără scolex. Ulterior, pe măsura acumulării datelor clinice și de laborator, aceste aspecte au fost corect interpretate și reconsiderată valoarea acțiunii antihelmintice a niclosamidului.

Interesant apare faptul că substanța ca atare, experimentată *in vitro*, nu s-a dovedit a avea vreo acțiune asupra cestodelor mari sau mici. Acești paraziți, introduși în soluții cu concentrații diferite de niclosamid, nu au fost omorîți și nici nu au dat semne de paralizie musculară, nici chiar la concentrații toxice pentru structurile vii. Activitatea antihelmintică numai *in vivo* se pare că se datorește modificărilor pe care le suferă substanța în tubul digestiv, sub influența sucurilor digestive. Cercetările de laborator au adus date în sprijinul acestui punct de vedere, dovedind că la animalele cu fistulă intestinală conținutul intestinului celor care au primit niclosamid are o acțiune distructivă asupra cestodelor respective și *in vitro*. Este foarte probabil ca, sub influența conținutului gastrointestinal, substanța activă să sufere transformări care să-i permită să pătrundă în interiorul parazitului, unde să-și exercite acțiunea toxică-distructivă. De altfel, lipsa de solubilitate a substanței ca atare constituie un dezavantaj pentru acțiunea antihelmintică și un avantaj în privința

Scanned with OKEN Scanner

acțiunilor negative, deoarece substanța nu se absoarbe și nu produce manifestări toxice generale. (Este un caz oarecum similar cu cel al sulfatului de bariu, care, fiind insolubil, se poate administra oral în doze de sute de grame, fără nici un risc, cu toate că ionul de bariu este cel mai toxic ion cunoscut, fiind capabil să producă moartea în cantități de miligrame și chiar fracțiuni de miligram.)

Totuși, sensibilitatea paraziților este diferită față de niclosamid, în funcție de vîrsta acestora : cei tineri se dovedesc mai rezistenți decît viermii adulți.

După administrarea de niclosamid, paraziții asupra cărora acționează substanța se desprind de pe mucoasa intestinală și cad în lumen, de unde, nemaiputîndu-se opune mișcărilor peristaltice intestinale, sînt antrenați, o dată cu conținutul intestinului, spre extremitatea distală a tubului digestiv. În tot acest timp efectul distructiv al substanței se exercită în continuare asupra scolexului și primelor segmente, paralel cu acțiunea enzimelor proteolitice asupra proglotelor ; rezultanta acestei complexe acțiuni medicamentoase și enzimatice digestive este distrugerea scolexului și regiunii proliferative a gîtului teniei, ca și a proglotelor.

Dacă distrugerea extremității bucale a parazitului este utilă, ea ducînd la omorîrea viermelui, în schimb distrugerea proglotelor poate să constituie un dezavantaj — chiar un accident terapeutic, — deoarece, prin eliberarea ouălor se creează riscul reinfestărilor, al cisticercozei.

Acțiunile negative ale niclosamidului în condițiile tratamentului antihelmintic sînt practic nule. Această particularitate farmacodinamică se datorește faptului că substanța nu este solubilă în apă, deci nu poate fi absorbită prin mucoasa tubului digestiv. Lipsit de toxicitate generală, niclosamidul mai prezintă și avantajul că nu are acțiune iritativă asupra mucoasei gastrointestinale, ceea ce permite administrarea substanței și la persoanele cu suferințe digestive.

Imposibilitatea absorbției intestinale reprezintă unul dintre factorii principali — poate cel mai important — în stabilirea dozei necesare, și a modului de administrare a niclosamidului. Astfel, în practică se utilizează substanța sub formă de comprimate a 0,5 g, aromatizate cu vanilină, pentru a conferi un gust plăcut medicamentului. În vederea realizării unui contact cît mai întins al substanței active cu peretele intestinal și cu suprafața corpului paraziților, comprimatele trebuie sfărîmate în dinți și mestecate bine, pînă se formează o pastă subțire, ușor de înghițit. Doza necesară (2 g la adulți ; 0,5 la copiii pînă la 2 ani ; 1 g pînă la 8 ani) tre-

Scanned with OKEN Scanner

buie repartizată în două prize egale, administrate la interval de o oră.

Cantitatea de substanță ingerată, activizată de către sucurile digestive, poate exercita în unele cazuri o acțiune iritantă asupra mucoasei intestinale, tradusă prin *dureri abdominale* difuze sau chiar *colici abdominale*. Acestea sînt de mică intensitate și se constată extrem de rar la persoanele cu inflamații cronice intestinale sau la constipații cronici. Durata scurtă (de cel mult două ore) și intensitatea redusă a acestor singure efecte nedorite ale niclosamidului nu reclamă nici o măsură specială de prevenire sau tratare a lor.

Pentru evitarea eliberării în lumenul intestinal a ouălor de tenie, în special de *taenia solium*, este necesar să se administreze un purgativ, pentru a se asigura eliminarea intactă a proglotelor cu ouă. În acest sens, se poate face apel la purgative saline (sulfat de magneziu sau de sodiu, în doză de 30 g) sau chiar la uleiul de parafină.

Cu toate că nu toți autorii sînt unanimi în recomandarea administrării unui purgativ, este totuși mai prudent ca, la interval de două ore sau două ore și jumătate de la ultima doză de niclosamid, bolnavului să i se dea un purgativ. Este evitată în acest fel distrugerea proglotelor și punerea în libertate în lumenul intestinal a ouălor de tenie, mai ales în cazul bolnavilor cu tranzit intestinal întîrziat.

În ce privește pregătirea bolnavului, aceasta este puțin pretențioasă și necesită numai măsuri de ordin general, ca de exemplu : dietă ușoară, săracă în reziduuri, lichidă pe cît posibil, și un purgativ dimineața sau seara care precedă administrarea niclosamidului. Medicamentul se ia dimineața pe nemîncate, în două prize, după care la 2 ore este utilă administrarea unui nou purgativ.

O singură zi în care substanța se administrează în două prize la interval de o oră, urmată de un purgativ, constituie cea mai simplă și cea mai eficace metodă terapeutică în helmintologie, ca și în întreaga patologie de altfel. Vindecările în infestările cu cestode mari (*Taenia solium*, *Taenia saginata* și botriocefal), se realizează astfel în proporție de 95—100% în timp scurt (practic într-o zi) și cu riscuri terapeutice minime. Nu sînt necesare nici măsuri de precauție privind eliminarea conținutului intestinal deasupra unui vas cu apă caldă, deoarece distrugerea parazitului începe cu scolexul, invers ca în cazul celorlalte substanțe antihelmintice, unde acesta rămîne, în majoritatea cazurilor, intact.

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, în himenolepidoză sînt necesare trei cure asemănătoare, repetate la interval de 3 zile, sau după alți autori, cîte 1 g/zi, timp de 7 zile consecutiv.

ULEIURILE ETERICE

Uleiurile eterice sau esențele volatile sînt produse adeseori mirositoare, de obicei lichide, mai rar semisolide la temperatura obișnuită, obținute prin distilare cu vapori de apă din plante sau derivați din plante. Ele au o compoziție chimică foarte variată, complexă : terpene, fenoli, aldehide aromatice, cetone, acizi și derivate ale acestora. Au utilizări terapeutice multiple : corective ale gustului și mirosului, antiseptice urinare și locale, iritante ale pielii și, uneori, spasmolitice.

În tratamentul antihelmintic au fost și mai sînt încă întrebuințate unele uleiuri eterice sub formă extractivă sau ca atare, utilizîndu-se în acest sens : usturoiul, semințele de pătrunjel, uleiul de mentă, uleiul de *Tanacetum vulgare*, uleiul de cimbru *(Thimus vulgaris)*, uleiul de eucalipt, uleiul de lămîie etc. Aceste uleiuri sînt formate din amestecuri variabile (după sol, climă, metoda de cultură, specie etc.) de terpene diferite, în proporții variabile. Astfel, ele conțin timol, pineni, anetol, eugenol, mentol, borneol etc. — principii active care sînt înrudite din punct de vedere chimic, avînd proprietăți antiseptice și, adesea, capacitatea de a inhiba musculatura netedă. Sub acțiunea lor, paraziții prezintă o stare de excitare puternică, urmată de paralizia lor. În general, uleiurile eterice afectează numai formele adulte, larvele paraziților nefiind practic interesate, cu excepția uleiului de tanacet, care este toxic și pentru larvele de *Enterobius vermicularis* și de *Ancylostoma duodenale*.

Uleiurile eterice sînt iritante pentru mucoase. Administrate pe cale orală, acțiunea iritantă asupra mucoasei digestive se traduce prin apariția greților, vărsăturilor, durerilor abdominale și de-a lungul esofagului, prin senzația de arsuri epigastrice și colici abdominale.

Iritația și congestia organelor din micul bazin pot declanșa, printr-un mecanism reflex, stimularea activității contractile a musculaturii uterine ; în caz de sarcină, se poate produce eliminarea produsului de concepție (avort).

O dată intrate în circulația generală, uleiurile eterice se elimină pe cale hepatobiliară și renală, nivel la care produc iritații locale (colangită,

Scanned with OKEN Scanner

iritații glomerulotubulare), care se traduc printr-o colorație subicterică trecătoare a tegumentelor și a mucoaselor, hematurie microscopică, albuminurie și, eventual cilindrurie, de asemenea trecătoare.

O mare parte a uleiurilor eterice se elimină prin rinichi nemodificate și anume partea responsabilă de acțiunea iritantă asupra epiteliului glomerular și a celui tubular — iar altă parte este oxidată și conjugată în ficat cu acizii glicuronic, sulfuric sau cu glicocolul.

Dintre cele mai importante uleiuri eterice folosite ca adjuvante ale tratamentului antihelmintic menționăm :

ULEIUL DE EUCALIPT

Este un ulei volatil obținut din frunzele diverselor specii de *Eucalyptus*, în special din *Eucalyptus globulus*. Componentul principal este cineolul ; uleiul de eucalipt trebuie să conțină minimum 60% cineol. Sub acțiunea sa, după o scurtă fază de excitație a paraziților se instalează faza de paralizie.

Pentru această acțiune s-a folosit uleiul de eucalipt în tratamentul ascaridiozei și ankilostomiazei, prescriindu-se în acest sens :

Rp. : Ulei de eucalipt 2,5 g, Cloroform 2,5 g, ulei de ricin 40 g. D.S. intern, dimineața în 2 prize la interval de o oră.

Pe lîngă iritația gastrointestinală pe care o produc în general toate uleiurile eterice, uleiul de eucalipt determină în plus, și manifestări trecătoare de deprimare centrală nervoasă (somnolență, adinamie).

ALIUM SATIVUM (usturoiul)

În compoziția acestuia intră, printre altele, *oleum alii sativi* — ulei eteric care conține un amestec de disulfizi (alildisulfid, alilpropil-disulfid), tri- și tetrasulfizi.

Macerația sau extractele alcoolice de *Alium sativum*, în contact cu ascarizii, produc paralizia acestora după o perioadă prealabilă de excitare, care este însă de scurtă durată. Sucul obținut prin presare are o activitate antiparazitară mai mică ; concentrația necesară pentru a omorî viermii este de 1/200. Uleiul propriu-zis are acțiune antihelmintică scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

Practic, usturoiul este folosit în tratamentul oxiuriazei fie

— sub formă de clismă (un bulb de usturoi, tăiat mărunt, se lasă la macerat timp de 12 ore în circa 200 ml apă, apoi se fierbe) ; se mai recomandă următorul mod de preparare : se fierbe o căpățînă mare de usturoi în 200 ml lapte ; după răcire se amestecă cu 200—300 ml apă, puțină sare sau cu o lingură de oțet fiert și cu jumătate de lingură de glicerină ; se repetă zilnic, timp de cîteva zile ; fie

— sub formă de extract eterat de usturoi, în supozitoare. Astfel se poate prescrie : Rp. Extract. eterat de usturoi 0,25 g, Tinctură de eucalipt 0,15 g, Unt de cacao *q.s.* pentru un supozitor. D.S. extern, intrarectal, cîte un supozitor seara (pentru copii), seara și dimineața (pentru adulți).

Preparatele de usturoi sînt mai des utilizate în tratamentul oxiuriazei, mai ales asociate cu celelalte medicații (piperazina, violetul de gențiană etc.), dînd rezultate foarte bune.

ULEIUL DE MENTĂ

Acesta conține 30—50% mentol și un amestec de terpene diverse, ca și eteruri izovalerianice și acetice de mentol. Acest ulei s-a dovedit activ în enterobiază. Concentrații de aproximativ 1/7 000, respectiv 15 mg/100 ml, paralizează într-o oră oxiurii după o fază prealabilă de excitație, iar concentrațiile de 4—6 mg/100 ml (1/25 000) omoară oxiurii în două ore.

Modalitatea de administrare a uleiului de mentă este relativ simplă : cîteva picături pe o bucată de zahăr sau în capsule gelatinoase.

Din uleiul de mentă se obține mentolul oficinal (l-mentol), care se produce astăzi și pe cale sintetică (d, l-mentol). Se folosește, uneori, înainte de instituirea tratamentului antihelmintic cu substanțe iritante, în scopul reducerii acțiunii iritante pe care acestea o exercită asupra mucoasei tubului digestiv. De obicei, se prescrie : Rp. Mentol, Lactoză aa 0,3 g, pentru un cașet. D.S. Intern, 2—3 cașete/zi, timp de 3—5—7 zile.

ULEIUL DE TANACET

Uleiul de tanacet — obținut prin antrenarea cu vapori de apă din frunzele și florile de vetrice *(Tanacetum vulgare)* — conține, pe lîngă l-camfor și borneol, o cetonă (tanacetona), căreia i se atribuie acțiunea antihelmintică. Uleiul de tanacet a fost găsit activ în ascaridioză ; cu

toate acestea, este puțin utilizat în terapeutică, deoarece conține frecvent și *dhuyon* — o terpenă cu un grad mare de toxicitate, care dă accidente terapeutice importante.

SEMEN CUCURBITE PEPO

(semințele de dovleac)

Printre semințele mai multor specii de cucurbitacee întrebuințate de multă vreme pentru acțiunea lor antihelmintică, în special față de tenie, dar și în enterobiază, menționăm semințele de dovleac *(Cucurbita pepo)*. Ele conțin mucilagii, un ulei gras galben-verzui, puternic fluorescent, un fitosterol, rășini, proteine și o cantitate mică de acid salicilic și acid acetic.

Nu se cunoaște însă care este principiul activ antihelmintic ; în orice caz, se știe precis că uleiul este inactiv. Pentru ca semințele să fie active nu trebuie să fie mai vechi de un an de zile și să provină din dovleci crescuți în zone mai călduroase (cum ar fi la noi Lunca Dunării, regiunea deltei, Tismana etc.).

Este foarte probabil că principiile active sînt conținute numai în embrionul seminței (hipocotil și cotiledon) și în membrana internă. Aceste principii nu sînt distruse prin fierbere, prin oxidare sau prin expunere la lumină. Prin metode cromatografice s-a constatat că aceste principii sînt hidro- și alcoolosensibile.

Această terapeutică, întrebuințată mult în medicina populară, este deseori foarte utilă, mai ales în cazurile în care celelalte substanțe antihelmintice sînt contraindicate, fiind periculoase, cum este cazul de pildă, la copii ; în plus trebuie avut întotdeauna în vedere faptul — de loc lipsit de importanță — că semințele de dovleac pot da rezultate bune în cazurile în care substanțele antihelmintice s-au dovedit ineficace.

Se administrează, de obicei, o cantitate de semințe decorticate variind între 200 și 400 g la copil și între 400 și 700 g la adult. Autorii români consideră că sînt suficiente doze mai mici, de ordinul a 300 g la adult și de aproximativ 25 g/an de vîrstă la copiii pînă la 10 ani. Această recomandare este valabilă în condițiile utilizării semințelor de dovleac din regiunile mai călduroase ale țării noastre.

Semințele decorticate se trec prin mașina de tocat nuci, fiind apoi introduse într-un mojar, unde li se adaugă circa 100 g miere, magiun sau

dulceață, pentru a se forma o pastă care se poate administra ca atare sau împreună cu un suc de fructe. Unii practicieni recomandă amestecarea semințelor cu lapte ; alții, după măcinarea semințelor proaspete nedecorticate, le fierb timp de o oră într-o cantitate dublă de apă, după care strecoară totul printr-un tifon des, iar administrarea lichidului astfel obținut o recomandă dimineața, pe nemîncate.

Indiferent de modalitatea de preparare a semințelor de dovleac, preparatele se administrează *per os*, în cîteva prize, ingerate în decurs de aproximativ o oră.

După cîteva ore de la administrare se dă un purgativ : ulei de ricin, sulfat de magneziu sau de sodiu, în doză de 30 g. Tratamentul cu semințe de dovleac este recomandabil să se facă după o prealabilă pregătire. Cu două zile înainte se dă bolnavilor un regim sărac în reziduuri și în special în celuloză (fără legume, fără fructe), iar în preziua tratamentului se administrează un purgativ salin. După părerea autorilor români este util să se efectueze, în dimineața în care se începe tratamentul cu semințe de dovleac, o clismă evacuatoare.

Dozele mari sînt absolut necesare în vederea obținerii efectelor antihelmintice scontate, cantitățile mici fiind în general inactive. Aceasta reprezintă un inconvenient dat fiind faptul că se ingerează destul de greu, mai ales de către copii.

Pentru a evita acest inconvenient, s-au încercat o serie de modificări ale schemei terapeutice. Astfel, se recomandă administrarea unor doze mici pe o perioadă mai îndelungată de timp sau folosirea diferitelor extracte din semințe. În acest sens, merită reținută recomandarea, în ascaridioză, a unei cantități de 100 g semințe de dovleac, zilnic, timp de 8 zile. Încercînd să evite dezavantajele tratamentului cu semințe de dovleac — cantitatea mare care trebuie administrată, activitatea inconstantă a semințelor și imposibilitatea uneori de a găsi semințe proaspete —, unii autori recomandă folosirea unui extract uscat obținut din semințele de dovleac. La 15 g din acest extract corespund, din punctul de vedere al activității antihelmintice, 100 g semințe de dovleac. Doza zilnică de extract este de 30—40 g fiind administrată dimineața, pe nemîncate, dizolvată în circa 100 ml apă.

Rezultatele tratamentului antihelmintic cu semințe de dovleac (ca atare sau sub formă de extracte) sînt satisfăcătoare, dar mult mai bune însă dacă se asociază cu doze mici de extract eterat de ferigă masculină, a cărei toxicitate în aceste condiții, este minimă sau chiar nulă.

Scanned with OKEN Scanner

Dat fiind lipsa oricăror manifestări toxice sau a acțiunilor negative, tratamentul cu semințe de dovleac sau cu diferite preparate din acestea reprezintă un avantaj în multe situații în care substanțele antihelmintice nu pot fi întrebuințate. Nu există practic nici o contraindicație, tratamentul putînd fi repetat după 1—2 luni, fără nici un inconvenient.

TIMOLUL
(Thymus vulgaris—cimbrul)

Bogat răspîndit în natură — fiind constituentul principal al uleiurilor eterice dintr-un mare număr de plante, dintre care cea mai bogată este *Thymus vulgaris* (cimbrul) — timolul a fost mult utilizat în tratamentul antihelmintic, astăzi fiind însă tot mai rar folosit în acest scop, datorită faptului că substanțele antihelmintice moderne sînt cu mult mai active și mai puțin toxice.

Indicațiile sale terapeutice cuprind sfera paraziților cilindrici — nematode —, cele mai bune rezultate obținîndu-se în oxiuriază, ascaridioză, anchilostomiază și trichineloză. Mecanismul acțiunii antiparazitare este de tip vermifug, timolul exercitînd inițial excitația puternică a musculaturii viermelui, iar ulterior, paralizia acestuia. Avînd acțiune vermifugă (nu vermicidă), timolul necesită administrarea ulterioară a unui purgativ care să elimine paraziții desprinși de pe pereții intestinali și căzuți în lumen. Pe plan experimental, pe preparatele musculare denervate de viermi, timolul s-a dovedit superior tuturor celorlalte substanțe antihelmintice, însă și mult mai toxic decît acestea.

Dintre cele mai importante acțiuni nedorite ale timolului menționăm : tulburările digestive, manifestările neuropsihice, cardiovasculare și cele renale.

Manifestările digestive constituie cele mai frecvente efecte secundare ale timolului, fiind și primele care apar (în general chiar după primele administrări ale substanței). Astfel, bolnavii se plîng de *senzația de arsuri* și chiar *dureri esofagiene, dureri epigastrice, senzația de căldură epigastrică, grețuri, vărsături* și chiar *colici abdominale.*

Acestea apar, mai ales, la persoane la care preexistau tulburări digestive gastrointestinale de tip gastrită, duodenită, boală ulceroasă, la care timolul produce iritații puternice ale mucoasei gastroduodenale.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive este de tip iritativ, acțiunea iritantă locală a timolului fiind datorită structurii sale fenolice (din punct de vedere chimic, timolul este metil, izopropil-fenol) ; de altfel, din cauza acțiunii iritante locale extrem de puternice, fenolul nu poate fi administrat pe cale orală sau parenterală.

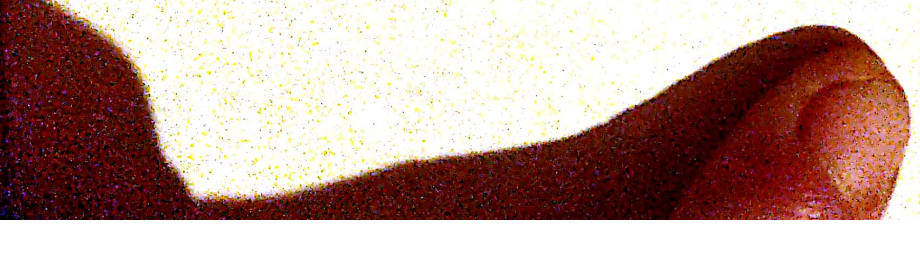
Cercetările gastroscopice și biopsiile de mucoasă gastrointestinală au demonstrat că substratul histopatologic al tulburărilor iritative digestive este reprezentat de necroza superficială a epiteliilor gastroduodenal și intestinal.

Acțiunea iritantă pe care timolul o exercită asupra mucoasei intestinului subțire și a colonului constituie — atunci cînd nu este foarte supărătoare — un avantaj, întrucît favorizează eliminarea paraziților căzuți în lumenul intestinal și acționează sinergic cu purgativul.

Pentru reducerea acțiunii iritative digestive, este recomandabil să se respecte indicațiile privitoare la corecta administrare a timolului și regimul alimentar în cele 2—3 zile precedente instituirii tratamentului antihelmintic. În ceea ce privește recomandarea generală de a se ingera substanța cu lapte sau cu un alt protector al mucoasei gastrice, sau după-masă, în cazul timolului, ca și al celorlalte substanțe antihelmintice, nu este aplicabilă, aceasta deoarece este nevoie ca întreaga cantitate a substanței să vină în contact cu mucoasa digestivă de care sînt fixați paraziții intestinali.

Manifestările neuropsihice sînt mai puțin frecvente decît precedentele, însă mai importante sub raport clinic și cu un mecanism particular de producere. Incidența cea mai mare o dețin *cefaleea, amețelile, agitația psihomotorie, logoreea,* care durează de la cîteva ore, pînă la cîteva zile, dispărînd apoi fără să lase vreun disconfort ulterior.

Durata scurtă și reversibilitatea tulburărilor constituie expresia particularităților farmacodinamice ale substanței. Astfel, după administrare, timolul este rapid și cvasicomplet absorbit intestinal, încît este posibil să nu mai fie regăsit în scaun. Circa jumătate din cantitatea administrată este inactivată destul de repede (probabil de către celula hepatică), iar cealaltă parte este conjugată cu acid glicuronic și cu acid sulfuric și excretată urinar. Se consideră că după 24—48 de ore de la ingerare, în organism nu se mai decelează urme din substanța administrată în doze terapeutice (1—2 g/zi).



Scanned with OKEN Scanner

La unele persoane, tratamentul cu timol poate produce *tulburări neuropsihice* mai grave, caracterizate prin : *somnolență, apatie, stări confuzionale.*

Mecanismul de producere a acestor tulburări este similar acțiunii antihelmintice a substanței : inițial stimularea, ulterior deprimarea structurilor nervoase. Cum la om, însă, sistemul nervos central reprezintă formațiunea nervoasă cea mai sensibilă la acțiunea timolului, acesta va fi cel mai afectat de acțiunea bifazică a substanței : inițial excitantă (logoree, instabilitate psihomotorie, hiperreflectivitate), ulterior deprimantă (indiferență față de cei din jur, stare de somnolență, confuzie etc.). La persoanele cu antecedente comițiale și chiar la cele indemne, acțiunea stimulantă centrală poate fi atît de importantă, încît să ducă la apariția acceselor convulsive tonicoclonice.

În vederea evitării apariției accidentelor de tip convulsiv, este recomandabil ca, la instituirea acestui tip de tratament, la comițiali să se sporească, pentru cîteva zile, doza de substanță antiepileptică pe care o primea bolnavul în mod curent ; celelalte manifestări neuropsihice nu necesită un tratament deosebit, deoarece, durata tratamentului fiind scurtă și eliminarea substanței făcîndu-se complet și foarte rapid, acestea dispar de la sine.

Tulburări cardiovasculare apar rar și mai ales în cazul utilizării dozelor mari. La persoanele cu suferințe cronice cardiace (miocardoscleroză, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, ateroscleroză), administrarea de timol în scop antihelmintic poate *agrava suferința cardiacă preexistentă* sau poate decompensa un cord aflat la limita compensării.

Mecanismul acestui tip de accident terapeutic este legat de acțiunea toxică a timolului conferită de structura sa fenolică (foarte accentuată la fenol), exercitată în principal asupra a două dintre proprietățile fundamentale ale fibrei miocardice : inotropismul și tonotropismul. Influențînd negativ atît funcția tonotropă, cît și pe cea inotropă, timolul scade forța de contracție a fibrei miocardice și tonusul miocardic — ambele funcții fiind deficitare la cardiaci, chiar și în afara tratamentului antihelmintic.

Pe plan experimental, timolul s-a dovedit capabil să scadă forța și amplitudinea contracțiilor cardiace (pe cord izolat sau *in situ)* la concentrații de 1/200 000, concentrații care se realizează cu ușurință la om în cursul administrării terapeutice a substanței în scop antihelmintic.

Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri — rare, de altfel —, după acest tratament bolnavii pot face *scăderi tensionale*, care pot merge pînă la *colaps* — accident terapeutic grav, care impune atît măsuri de ordin profilactic cît și curativ.

Modificările tensionale constituie consecința unei duble acțiuni a timolului : scăderea forței de contracție a cordului, pe de o parte, și deprimarea centrilor circulatori bulbari, pe de alta.

În vederea evitării acestui tip de accident medicamentos, este recomandabil ca la bolnavii infestați, care prezintă însă suferințe cardiovasculare preexistente, să se reia tratamentul tonicardiac sau să fie crescută, pentru cîteva zile, doza de tonicardiac.

Modificările urinare pot apărea în cursul terapiei antihelmintice cu timol, cu incidență variabilă, acestea fiind mai ales constatări de laborator, sesizate cu ocazia efectuării examenului sumar de urină. Constau în albuminurie, cilindrurie și modificări de culoare a urinii.

Albuminuria este puțin importantă, ea neavînd expresie clinică și fiind redusă cantitativ (în general nedepășind 1—1,5 g‰). Este vorba de proteine cu greutate moleculară sub 100 000, puțin superioară celei a albuminelor care trec normal prin filtrul glomerular. Acestea sînt filtrate glomerular (datorită creșterii permeabilității membranei glomerulare) și nu mai pot fi retroresorbite tubular, ajungînd astfel în urina definitivă.

Cilindruria are semnificație patologică importantă, deoarece depășește numărul de cilindri eliminat în mod normal pe unitatea de timp ; în plus, se constată și cilindri care în mod normal nu apar în urină, ceea ce trădează existența unei importante acțiuni iritante tubulare renale exercitate de timol.

Cilindrii granuloși, hialinogrăsoși depășesc valori de 50—100/min., iar cei hialini depășesc 500/min.

Mecanismul de producere a albuminuriei și cilindruriei este comun, și anume acțiunea toxică-iritativă pe care timolul o exercită asupra membranei glomerulare și a celei tubulare. Prima are ca expresie trecerea prin filtrul glomerular a proteinelor cu greutate mai mare decît a celor care trec în mod normal prin acest filtru (între 60 000 și 100 000) : cea de-a doua — acțiunea toxică asupra tubilor — are ca rezultat, pe de o parte, imposibilitatea resorbției acestor proteine, iar pe de alta, detașarea celulelor din epiteliul tubular, cu antrenarea lor în lumenul tubular, unde conglomerează între ele, apărînd astfel în urina primitivă.

Iritația glomerulotubulară produsă de timol își găsește explicația în particularitățile metabolice ale substanței. Astfel, aproximativ o treime

Scanned with OKEN Scanner

din cantitatea absorbită se elimină prin urină conjugată cu acidul sulfuric şi cu acidul glicuronic, şi anume : acidul timolglicuronic şi sulfatul de timolhidrochinonă. Acestea, pe lîngă acţiunea iritantă, au în plus şi un alt efect, acela de *modificare a culorii urinii*. Imediat după emisiune, urina are o culoare verzuie (imprimată de timolhidrochinonă), care, ulterior, în 2—3 ore, virează către culoarea brună sau chiar neagră, ca urmare a oxidării, în continuare, a substanţei.

Trebuie menţionat faptul că modificarea de culoare a urinii nu constituie un motiv pentru întreruperea tratamentului antihelmintic cu timol, ea nereprezentînd un parametru al toxicităţii substanţei, ci al eliminării sale urinare.

Tulburările respiratorii sînt rar semnalate în cursul acestui tratament, fiind mai mult supărătoare pentru bolnav, decît grave.

Mirosul particular al respiraţiei poate deranja pe bolnav (uneori şi pe cei din jurul său), ca urmare a eliminării pe cale respiratorie, ca atare sau sub formă inactivată, a cele mai mari părţi din substanţa administrată. Mirosul aromatic, pătrunzător, al timolului poate fi nu numai neplăcut, dar şi dăunător pentru bolnavii cu bronhopneumopatii cronice obstructive nespecifice, la care poate accentua sau declanşa accese de dispnee.

Bradipneea — expresie a bronşioloconstricţiei şi a acţiunii deprimante pe care o exercită timolul asupra centrilor respiratori bulbari —, este numai excepţional gravă. Dat fiind durata scurtă a administrării, nu necesită nici un tratament profilactic, nici unul curativ, substanţa eliminîndu-se complet în 24—48 de ore de la ultima administrare. În plus, acţiunea antiseptică pe care o exercită timolul este utilă bolnavilor cu suferinţe bronhopulmonare cronice, la care, prin eliminarea pe cale respiratorie, substanţa exercită şi un efect antimicrobian alveolobronşic.

Tulburările auditive au fost citate în timpul şi ca urmare a tratamentului cu timol al diferitelor parazitoze intestinale. Ele constau în *zgomote în urechi, diminuarea acuităţii auditive*, care poate evolua pînă la *pierderea temporară a auzului*.

Este vorba atît de afectarea receptorilor senzoriali auditivi, cît şi de acţiunea substanţei asupra proiecţiei corticale a analizorului auditiv. Este posibil ca acţiunea — iniţial stimulantă, apoi deprimantă — a timolului să se exercite şi asupra componentei acustice a nervului acusticovestibular.

Întrucît tulburările auditive, indiferent de intensitatea lor, dispar la scurt timp de la suprimarea tratamentului, ele nu necesită măsuri deosebite profilactice sau curative.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări ale termoreglării se pot constata foarte rar, ele evoluînd paralel cu manifestările neuropsihice de tip deprimant central (somnolență, apatie, stare confuzională, bradipsihie). Temperatura acestor bolnavi are tendință la scădere, cu cîteva grade față de normal, ceea ce poate crea serioase dificultăți de diagnostic.

Mecanismul de producere a hipotermiei în cursul tratamentului antihelmintic cu timol este comun cu cel al tulburărilor neuropsihice : în cadrul acțiunii deprimante a sistemului nervos central sînt interesați, în mod nespecific, și centrii termoreglării, în special cei hipotalamici, perturbîndu-se astfel echilibrul dintre termogeneză și termoliză, în detrimentul primei.

Datorită duratei scurte a tratamentului, hipotermia constituie un incident terapeutic lipsit de gravitate.

Responsabilă de acțiunea hipotermizantă a timolului este structura sa fenolică, la această substanță acțiunile antipiretică și antitermică fiind cu mult mai importante. Acest fapt sugerează substituirea unui atom de hidrogen al fenolului cu radicalul metil-izopropilic, care reduce sensibil capacitatea de intervenție a timolului în mecanismele de reglare a homeostaziei termice.

În literatura medicală sînt citate cîteva cazuri de *insuficiență renală acută* și de *tireotoxicoză* apărute ca urmare a tratamentului cu timol al diferitelor parazitoze intestinale ; întrucît sînt numeric foarte reduse, acestea nu au valoare interpretativă, statistică și nu permit concluzii patogenice sau toxicologice.

★

Cu toate că arsenalul terapeutic antihelmintic s-a îmbogățit foarte mult, timolul se mai utilizează încă în unele cazuri în care medicația modernă nu s-a dovedit suficient de eficace. Indiferent de indicația clinică (anchilostomiază, oxiuriază, ascaridioză sau chiar teniază) și de durata tratamentului (2—8 zile), pentru valorificarea deplină a acțiunii antiparazitare și în vederea reducerii la minimum a efectelor secundare nedorite, este recomandabil ca :

— doza zilnică să fie repartizată în 2—3 prize egale, luate la interval variabil (în funcție de parazitoza respectivă), preferabil pe stomacul gol ;

— fiecare doză să se asocieze cu 3—5 g lactoză, pentru a favoriza formarea unor conglomerate care să reducă sau să împiedice resorbția intestinală a timolului ;

— după o oră de la ultima administrare, se recomandă un purgativ salin (sulfat de sodiu sau de magneziu —, preferabil primul), într-o concentrație care să permită instalarea rapidă a efectului. În acest sens, trebuie avut, întotdeauna, în vedere faptul că soluția de 10% asigură efectul cel mai rapid al purgativelor saline. De aceea, cantitatea de 30 g (doza curent folosită în scop purgativ) trebuie ingerată sau dizolvată în 300 ml apă, pentru ca efectul purgativ să se producă în circa 2 ore. Soluțiile mai concentrate au o perioadă de latență în instalarea acțiunii de 6—8 ore;

— pe tot timpul tratamentului și încă două zile înainte și după suprimarea administrării substanței, bolnavul va exclude din regimul său alimentar condimentele, acriturile, care, prin iritația mucoasei gastrointestinale, cresc resorbția digestivă a timolului. De asemenea, sînt contraindicate grăsimile și alcoolul, care sporesc mult solubilitatea substanței (solubilitatea timolului în apă este de 1/1 000, pe cînd în alcool este de 1/1).

FENOTIAZINA

Proprietățile antihelmintice ale fenotiazinei au fost descrise încă de acum 35 de ani, după ce în prealabil a fost studiată și folosită ca insecticid și dezinfectant urinar. Au urmat apoi o serie de cercetări asupra acțiunii antihelmintice a fenotiazinei pe diferite animale, încercîndu-se, în același timp, mai ales activitatea antihelmintică a diferiților derivați de fenotiazină.

Apariția unor efecte toxice grave a făcut ca fenotiazina să se utilizeze în măsură mică la om (și anume în oxiuriază), fiind însă folosită mult mai, intens în medicina veterinară la cai (împotriva strongiloizilor), la cai și la oi (împotriva ascarizilor, *Oesofogostomum*-ului) etc.

Derivat al difenilaminei, fenotiazina este apropiată structural de albastru de metilen — înrudire care conferă acestei substanțe proprietăți antioxidante.

Deși fenotiazina are o largă acțiune antihelmintică — fiind activă împotriva oxiurilor, ascarizilor, anchilostomei duodenale a parazitului *Taenia saginata*, practic, însă, nu poate fi folosită decît în enterobioză, în doze care să nu fie nocive pentru om. De aceea, substanța este utilizată numai în tratamentul acestei parazitoze, în care dă rezultate în unele cazuri în care celelalte substanțe antihelmintice s-au dovedit ineficiente.

Fenotiazina este activă față de viermii adulți, ca și față de ouăle acestora. Ouăle eliminate de oxiurii veniți în contact cu fenotiazina sînt inca-

Scanned with OKEN Scanner

pabile să se mai dezvolte ; aceasta, pe lîngă faptul că este mult afectată capacitatea paraziților de a produce ouă. Acțiunea antihelmintică pare să se datoreze inhibării activității unor enzime necesare vieții și înmulțirii parazitului. Prin metode care se bazează pe trasori radioactivi (fenotiazină marcată cu ^{35}S), s-a dovedit că fenotiazina pătrunde în corpul viermelui atît prin tubul digestiv, cît și direct, prin cuticulă. Sensibilitatea foarte inegală a diferitelor specii de paraziți față de fenotiazină se datorește, probabil, diferenței mari de absorbție ; totuși, diferența de toxicitate între speciile de helminți nu poate fi explicată numai prin diferența de absorbție a fenotiazinei. Astfel, *in vivo*, s-a constatat creșterea de 4 pînă la 10 ori a vitezei de absorbție a substanței, comparativ cu cercetările *in vitro*.

Dintre caracteristicile farmacodinamice ale substanței, utile pentru interpretarea corectă a acțiunii antihelmintice a fenotiazinei și a efectelor sale nedorite pentru organismul uman, cele mai importante sînt :

— absorbția a circa jumătate din cantitatea administrată oral ;

— oxidarea fenotiazinei în organism în fenotiazonă și tionol, produși cu mult mai toxici decît substanța de bază ; fenotiazona, de exemplu, este mai toxică de 10 ori decît fenotiazina ;

— eliminarea pe cale renală fie sub formă de produși oxidați, fie de conjugați ai acestora (leucotionol), care-și schimbă culoarea în funcție de pH-ul urinar ;

— eliminarea renală, spre deosebire de cea digestivă, este lentă, putînd da naștere fenomenului de acumulare ; de exemplu administrarea zilnică a cîte 6 g fenotiazină timp de 4 zile consecutiv dă reacții pozitive pentru tionol încă 5 zile de la întreruperea tratamentului ;

— eliminarea prin glandele mucoasei digestive și prin secreția lactată.

Cu toate că există încă păreri contradictorii, se pare că proprietățile antihelmintice ale fenotiazinei se datoresc tionolului, care se elimină prin secreția biliară și care este potențat de aceasta. În favoarea acestui punct de vedere pledează rezultatele cercetărilor efectuate la bolnavii cu fistulă biliară la care, după 6 ore de la administrarea orală a fenotiazinei, apare în bilă tionolul. Acesta are o acțiune antiparazitară bifazică : inițial produce excitația, apoi paralizia viermilor, spre deosebire de fenotiazină, care este lipsită de acest tip de acțiune.

Toxicitatea fenotiazinei este relativ ridicată, motiv pentru care administrarea sa trebuie făcută cu prudență. Coeficientul chimioterapeutic al

Scanned with OKEN Scanner

substanței este la adult 1/4, iar la copil 1/2, ceea ce face ca majoritatea autorilor să contraindice utilizarea acestui preparat la copii sau, în cel mai rău caz, să recomande folosirea sa cu foarte mare prudență la această vîrstă și numai la copii mari. Accidentele de intoleranță par să fie destul de numeroase și importante. Este posibil ca această intoleranță să se datorească impurităților pe care le conține substanța, punct de vedere care obligă la folosirea numai a preparatelor cu un înalt grad de purificare.

Dintre efectele secundare nedorite induse de fenotiazină, atunci cînd aceasta este utilizată în scop antihelmintic, menționăm tulburările digestive, hematologice și renale. În literatură au fost citate cazuri mortale la copii, mai ales la începutul introducerii fenotiazinei în tratamentul parazitozelor intestinale, cînd indicațiile și posologia nu erau încă suficient de bine conturate. Astfel, la un copil în vîrstă de 6 ani, moartea s-a produs după administrarea unei doze de 9,5 g, primită în decurs de 6 zile, consecutiv.

Manifestările digestive sînt cele mai frecvente în rîndul accidentelor terapeutice imputabile fenotiazinei, însă nu și cele mai importante. În scurt timp de la administrare, bolnavii pot prezenta *grețuri*, *vărsături*, *dureri abdominale* difuze sau epigastrice, *diaree*. Fiind de intensitate mică și legate de durata scurtă a tratamentului fenotiazinic, aceste tulburări nu necesită modificarea posologiei substanței, deoarece dispar la scurt timp de la întreruperea administrării sale.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive este de tip iritativ, nucleul fenotiazinic — mai corect tiodifenilaminic — avînd o importantă acțiune iritantă asupra mucoasei tubului digestiv.

Cantitatea de substanță ingerată este absorbită din intestin în proporție de circa 50%. Predominanța tulburărilor iritative ale extremității proximale a tubului digestiv (stomac, duoden, jejun) este explicată, pe de o parte, de faptul că la acest nivel ajunge întreaga cantitate de fenotiazină administrată oral, iar pe de alta, de eliminarea prin mucoasa gastrointestinală a celei mai mari părți din substanța absorbită în circulația generală. Eliminarea se face, indiferent de calea respectivă — urinară, renală sau prin secreția glandelor exocrine —, sub formă nemodificată sau sub forma derivaților oxidați (leucotionol, tionol), care au o acțiune iritantă locală mai puternică decît cea a substanței ca atare.

În vederea reducerii acțiunii iritante locale produse de fenotiazină, se recomandă repartizarea dozei zilnice în 3—4 prize, administrate după-masă, iar durata unei cure să nu depășească 4—5 zile, consecutiv.

Scanned with OKEN Scanner

În general, toate manifestările digestive dispar în foarte scurt timp de la întreruperea tratamentului fenotiazinic, ca o consecință a eliminării rapide pe această cale a substanței ca atare și a metaboliților săi.

Tulburările urinare sînt în general lipsite de gravitate la persoanele cu activitate funcțională renală normală, dar pot avea importante repercusiuni asupra funcțiilor renale la bolnavii cu suferințe renale preexistente.

Cea mai frecventă modificare urinară constatată în cursul tratamentului cu fenotiazină este *schimbarea de culoare a urinii.* Eliminarea pe cale renală a metaboliților oxidați ai fenotiazinei — tionolul și leucotionolul — în condițiile unei urini cu pH-ul acid, va conferi acesteia o culoare roșiatică, expresie a transformării leucotionolului (substanță incoloră) în tionol, după un scurt contact cu aerul.

Pe de altă parte, partea oxidată a fenotiazinei fiind mult mai toxică decît substanța ca atare, eliminată prin filtrare glomerulară (poate și prin secreție activă tubulară renală), aceasta exercită o acțiune toxică-iritantă asupra epiteliului glomerulotubular, tradusă prin *albuminurie,* proteine cu greutate moleculară pînă la 100 000, *hematurie* (număr de hematii eliminate pe unitatea de volum sau de timp, de cîteva ori crescut față de normal), *cilindrurie* (cilindri hialini, hematici, granuloși).

Ca măsură de prevedere, este bine să se considere drept o contraindicație formală administrarea fenotiazinei la persoanele cu antecedente renale, chiar dacă suferința renală este minimă sau dacă tulburările funcționale renale induse de tratamentul fenotiazinic sînt reversibile. Rațiunea acestei atitudini este justificată, pe de o parte, de acțiunea antihelmintică redusă și, pe de alta, de toxicitatea mare a fenotiazinei în condițiile posologiei umane.

Tulburările hematologice sînt cele mai grave dintre toate accidentele produse de utilizarea terapeutică a fenotiazinei. Ele interesează, la dozele folosite în scop antihelmintic, numai seria roșie, producînd *anemie hemolitică* severă. Diferitele statistici din literatură atestă acest accident terapeutic între 10 și 60% dintre persoanele care urmează acest tratament, la copii procentul ajungînd pînă la 80.

Hematiile scad cu 1—2 milioane/mm³ față de valorile inițiale, ajungînd în cazurile extreme la 1 250 000/mm³ ; aceste ultime valori s-au constatat la un copil în vîrstă de 6 ani care a primit 1,75 g fenotiazină/zi, timp de 6 zile, care, de altfel, a și decedat.

Scanned with OKEN Scanner

Hematiile din periferie suferă un proces de hemoliză, care se traduce pe plan bioumoral prin creșterea concentrației sanguine a fierului, creșterea bilirubinei indirecte. Măduva eritroformatoare nu este practic afectată, capacitatea sa de regenerare eritrocitară evidențiindu-se prin creșterea numărului de reticulocite din periferie.

Pe baza acestor date clinice și de laborator s-a ajuns la părerea, unanim admisă, că fenotiazina trebuie să fie contraindicată la copiii sub vîrsta de 7 ani ; dat fiind existența unor preparate antihelmintice cu același spectru de activitate, dar mai puțin toxice, mulți autori recomandă evitarea folosirii fenotiazinei sub vîrsta de 14 ani. Chiar dacă este o exagerare la prima vedere, aceasta este binevenită, deoarece evită posibilitatea apariției unor accidente medicamentoase de gravitate mare, cu mult mai grave decît suferința produsă de parazitoza pentru care s-a instituit tratamentul fenotiazinic.

Tulburările neurologice sînt citate rar și numai sub formă ușoară, fiind caracterizate prin *cefalee, amețeli, astenie marcată*. Cercetările anatomopatologice și histopatologice, efectuate la bolnavii decedați în urma acestui tratament au pus în evidență hemoragii în tot sistemul nervos central și, constant, în corpul calos.

Tulburări mai rar întîlnite, ca *hipoglicemia* — nu au putut constitui, din cauza rarității lor, obiectul unor cercetări în vederea aprecierii mecanismului de producere.

Modificarea de culoare a laptelui animalelor tratate cu fenotiazină sau ale femeilor care alăptează. Eliminarea prin secreția glandelor mamare a derivaților oxidați ai fenotiazinei — tionolul și leucotionolul — imprimă o culoare roșiatică laptelui. Este interesant de remarcat faptul că laptele diferitelor animale tratate cu fenotiazină nu se alterează timp de cîteva zile, ceea ce atestă un efect antibacterian al substanței, chiar în concentrațiile și cantitățile mici eliminate prin secreția glandelor mamare. În general, laptele nu este refuzat de copil, deoarece atît substanța ca atare, cît și metaboliții săi oxidați nu au gust și nici miros.

În ceea ce privește modul de administrare și posologia fenotiazinei în tratamentul antihelmintic, se consideră că trebuie făcut apel la această substanță numai în cazurile de oxiuriază rezistente la celelalte mijloace terapeutice mai puțin toxice.

Doza zilnică activă de 50 mg/kilocorp/zi, administrată *per os*, în capsule sau comprimate, repartizată în 3—4 prize la 4—6 ore interval, timp de 3—5 zile consecutiv, produce vindecări în 70—80% din cazuri. Pentru

reducerea efectelor toxice s-a recomandat administrarea, la adult, a unei doze de 0,2 g o dată, repetată de 3 ori pe zi, timp de 10 zile consecutiv ; în această modalitate terapeutică, dozele, cu toate că sînt mai mici, sînt la fel de active, dar lipsite de pericolul accidentelor terapeutice grave.

Bolnavii tratați cu fenotiazină trebuie supravegheați atent atît în timpul curei, cît și după aceea, încă 2—3 săptămîni, mai ales sub aspectele hematologice și urinar ; în acest sens, este bine ca la începutul și la sfîrșitul tratamentului să se efectueze examenul sîngelui periferic și sumarul de urină, în vederea evidențierii unor modificări preexistente (care pot contraindica această terapeutică) sau a celor induse de fenotiazină.

Eficacitatea tratamentului este estimată la 70—80% vindecări și 10—15% eșecuri. Restul de aproximativ 10% reprezintă cazurile care, datorită faptului că pruritul anal a dispărut pentru cîteva săptămîni, sînt considerate vindecate clinic ; la acestea însă, reaparitia oxiurilor nu semnifică o reinfestare. În multe cazuri rezultatele pot fi mai bune decît cele obținute cu violetul de gențiană.

În general, fenotiazina fiind o substanță periculoasă în utilizarea terapeutică anihelmintică la om, este recomandabil ca, în limita posibilităților, să se facă apel la substanțe mai puțin toxice. Trebuie avută întotdeauna în vedere sensibilitatea particulară a copiilor la această substanță, ca și a bolnavilor cu anemie (indiferent de tipul acesteia), cu suferințe renale sau neurologice.

Cercetări efectuate cu diferiți derivați de fenotiazină (metil, etil, tetraclor-fenotiazină), puțin sau chiar de loc solubili în apă, au evidențiat faptul că aceștia au o acțiune antihelmintică importantă și o toxicitate relativ redusă. Tionina și albastrul de metilen sînt de asemenea active, însă datorită hidrosolubilității lor marcate, au toxicitate crescută, ceea ce face imposibilă utilizarea lor terapeutică.

Atît fenotiazina, cît și derivații săi prezintă interes terapeutic antihelmintic, în special în medicina veterinară, unde se obțin rezultate foarte bune, animalele fiind în general mult mai rezistente la efectele toxice ale acestora.

★

Cu toate că în materie de medicație antihelmintică s-au făcut importante progrese, realizîndu-se substanțe cu eficacitate crescută și cu toxicitate mică — unele chiar lipsite de efecte toxice asupra organismului —, în practica curentă se impune mult discernămînt în administrarea lor, pentru obținerea rezultatelor scontate.

Scanned with OKEN Scanner

Multe dintre substanțele antihelmintice sînt tenifuge, favorizînd eliminarea din tubul digestiv sau desprinderea de pe pereții intestinului a paraziților, care sînt eliminați încă vii, capabili de a infesta, în continuare, animalele sau persoanele care vin în contact cu ei. Puține dintre substanțe sînt active împotriva larvelor și asupra ouălor, fapt care impune luarea măsurilor de igienă individuală și colectivă, care să asigure inactivarea acestora.

În cazul folosirii substanțelor vermifuge, chiar și a celor vermicide, se recomandă administrarea de purgative la un interval variabil de la ingerarea substanței active, în vederea unui dublu scop :

—eliminarea din intestin a paraziților inactivați — aspect care vizează acțiunea dorită, antihelmintică ;

— evitarea sau limitarea resorbției intestinale a substanței antiparazitare — fapt care contribuie la scăderea toxicității generale a medicației respective.

Urmărirea eliminării extremității proximale a parazitului (scolexul și primele segmente cefalice) este obligatorie în cazul cestodelor mari *(Taenia solium, Taenia saginata,* botriocefal), dat fiind particularitățile biologice ale acestor paraziți (creștere dinspre scolex spre extremitatea distală). Tot în același sens este obligatorie eliminarea parazitului deasupra unui vas cu apă caldă, pentru evitarea ruperii sale prin greutatea proprie.

Mecanismul acțiunii antiparazitare — comun pentru multe dintre substanțele folosite în acest scop —, și anume inițial excitarea, apoi paralizarea viermilor intestinali, impune prudență în tratamentul infestărilor cu *Taenia saginata,* unde există riscul cisticercozei, și al celor cu *Ascaris lumbricoides,* unde există pericolul eratismului.

Cum substanțele antihelmintice acționează atît asupra paraziților, cît și asupra organismului uman, este recomandabil să se evite pe cît posibil resorbția intestinală a acestor preparate. În acest sens, chiar dacă nu există bază experimentală suficient de convingătoare, este bine să se evite, pe toată durata tratamentului și cîteva zile înainte și după, alcoolul și grăsimile din alimentație, deoarece, solubilizînd majoritatea substanțelor folosite în tratamentul antihelmintic, cresc resorbția acestora, respectiv toxicitatea.

În lipsa unei substanțe vermicide ideale — capabilă să distrugă atît paraziții adulți și larvele, cît și ouăle —, măsurile de igienă individuală și a mediului înconjurător sînt indispensabile, numai astfel putîndu-se asigura vindecarea și evita reinfestările.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIAMIBIENE ȘI ANTITRICHOMONIAZICE

EMETINA

Descoperită de mai bine de 150 de ani, și introdusă după cîțiva ani în tratamentul amibiazei, emetina este și astăzi — în condițiile arsenalului terapeutic antiinfecțios modern — preparatul cel mai mult folosit, singur sau în asociere cu alte tipuri de substanțe amibicide (metronidazolul, paromomicina, tetraciclina, iodura de bismut etc.).

Valoarea terapeutică a substanței se datorește capacității sale de a împiedica înmulțirea trofozoiților, ca urmare a leziunilor degenerative nucleare și citoplasmatice pe care le produce amibelor.

În urma unei bogate experiențe se consideră că emetina este indicată în tratamentul dizenteriei amibiene, al hepatitei amibiene și al abceselor hepatice de origine amibiană ; este utilă de asemenea, în infestările cu *Balantidium coli* și în cele cu trematode hepatice.

În amibiază, indiferent de localizarea bolii, emetina acționează mult mai eficace asupra formelor libere de *Entamoeba histolytica*, decît asupra chisturilor.

Cu toate că este greu de făcut considerații asupra corelației structură chimică — activitate antiamibiană, ca urmare a cunoașterii numai aproximative a formulei chimice a emetinei, se poate afirma însă că ceilalți doi alcaloizi din ipeca (cefelina și psihotrina) sînt practic lipsiți de acțiune antiamibiană.

Utilizarea terapeutică a emetinei este grevată de unele acțiuni negative, care pot, în anumite cazuri, să impună modificarea posologiei sau chiar renunțarea la această substanță. Dintre cele mai importante accidente terapeutice pe care le poate induce emetina menționăm : tulburările digestive, manifestările neuromusculare, tulburările cardiovasculare și acțiunea iritantă locală.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările digestive se constată cu o frecvență variind între 30 și 50%, fiind manifestate prin grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree.

Grețurile și vărsăturile apar precoce, în legătură cu primele administrări ale substanței, și pot dura tot timpul tratamentului cu emetină. Apărînd uneori izolate, alteori asociate, grețurile și vărsăturile constituie expresia acțiunii excitante asupra centrului bulbar al vomei. De altfel, uneori, emetina este folosită în scop vomitiv (pentru eliminarea substanțelor toxice din stomac, de exemplu), tocmai pentru această acțiune. Este posibil însă ca în producerea acestor tulburări digestive să intervină, într-o anumită măsură, iritația pe care o produc cantitățile mici de substanță care se elimină prin mucoasa digestivă, după trecerea sa în circulația generală. Acțiunea iritantă digestivă constituie principalul motiv pentru care administrarea orală a emetinei — modalitate terapeutică practicată înainte — este astăzi părăsită. Cu toate rezultatele bune obținute în amibiaza intestinală, datorită intensității mari a iritației digestive, emetina se folosește — indiferent de indicația clinică — numai pe cale parenterală.

Durerile abdominale difuze sau localizate, de intensitate mică — percepute de bolnav ca o jenă abdominală — sau, din contră, de tip colicativ apar, de regulă, însoțind grețurile. Ele reprezintă manifestarea clinică a acțiunii iritante pe care emetina o exercită asupra mucoasei și musculaturii netede a tubului digestiv. În general, durează încă 2—4 zile de la suprimarea tratamentului cu emetină.

Accelerarea tranzitului intestinal este întîlnită cu o frecvență foarte variabilă, ca urmare a faptului că diareea — manifestarea clinică caracteristică bolii — este influențată net de tratamentul cu emetină. În majoritatea cazurilor, în primele zile de la instituirea acestui tip de medicație diareea dispare (sau numărul scaunelor se reduce mult), iar ulterior, după 3—4 zile, reapare ; numai această diaree este imputabilă emetinei. Scaunele sînt apoase, conținînd uneori sînge, mucus și chiar puroi.

Acțiunea iritativ toxică a cantităților de emetină eliminate prin mucoasa intestinului subțire și a colonului poate determina numai hiperperistaltism, scaunul fiind de aspect normal, însă de consistență scăzută, chiar apos, sau și leziuni ale mucoasei digestive, cu apariția de sînge, mucus sau puroi în scaun.

Manifestările neuromusculare sînt relativ frecvent întîlnite în practică, însă numai rareori sînt grave. La scurt timp de la instituirea tratamentului cu emetină, bolnavii prezintă o *stare de astenie marcată, cefalee, tremurături ale extremităților, dureri la presiunea maselor mus-*

culare și, uneori, *paralizie flască a pumnului și piciorului*. Examenul obiectiv al acestor bolnavi nu evidențiază modificări semnificative.

Indiferent de intensitatea acestor tulburări, ele durează cîteva zile încă după întreruperea administrării emetinei și dispar apoi complet. Rareori ele se mențin mai mult sau pot persista încă mult timp; este cazul asteniei, care poate dura pînă la o lună de la ultima administrare. Interesant apare faptul că astenia și durerile spontane și la palparea maselor musculare sînt primele manifestări care apar în timpul tratamentului cu emetină, anunțînd instalarea și a celorlalte acțiuni negative ale substanței.

Mecanismul de producere a manifestărilor neuromusculare nu este precizat încă. Examenele histopatologice efectuate la animalele de experiență sau la om au arătat modificări minime sau chiar nesemnificative neuromusculare. Astfel, biopsiile neuromusculare efectuate la acești bolnavi au evidențiat intumescență tulbure și degenerare celulară a fibrelor musculare striate; aceste modificări sugerează existența unui proces miozitic, responsabil de manifestările neuromusculare produse de emetină.

Cum însă, în majoritatea cazurilor, restituția morfofuncțională este regula, chiar dacă simptomatologia subiectivă este supărătoare și zgomotoasă, aceste tulburări nu necesită un tratament deosebit.

Tulburările cardiovasculare sînt întîlnite la circa o treime din bolnavii care urmează tratament cu emetină în scop antiamibiazic. Ele apar atît la persoane indemne de orice suferință cardiovasculară, cît și la cele cu vechi suferințe, la care pot precipita apariția acceselor de *angor pectoris* sau pot favoriza decompensarea cardiacă.

Scăderea presiunii sanguine cu 10—30 mmHg este numai rareori supărătoare, fiind în majoritatea cazurilor constatată cu ocazia cercetării tensiunii arteriale. Ea afectează în special presiunea sistolică, cu atît mai mult, cu cît aceasta este mai crescută. Cu toate că în condițiile valorilor tensionale normale modificarea tensională este puțin importantă, la persoanele în vîrstă, cu ateroscleroză, poate produce diverse tulburări prin reducerea debitului circulator în anumite teritorii (creier, miocard, rinichi).

Mecanismul de producere a scăderii tensionale nu este cunoscut.

Creșterea frecvenței cardiace este întîlnită constant în condițiile tratamentului ambulatoriu și mult mai rar în cazurile în care tratamentul se efectuează în spital. Este probabil vorba de eforturile fizice pe care le efectuează bolnavii care urmează tratament ambulatoriu.

Cercetările efectuate în vederea stabilirii unei corelații de la cauză la efect, între hipotensiune și tahicardie au rămas fără rezultat. S-a demonstrat însă că accelerarea frecvenței cardiace în timpul tratamentului cu emetină se datorește acțiunii substanței asupra nodului sinuzal. Astfel, sub influența emetinei, nodul sinoatrial emite un număr mai mare de stimuli, decît în mod normal, ceea ce va avea ca urmare creșterea frecvenței contracțiilor ventriculare. Bine tolerată de persoanele normale, tahicardia poate fi cauză a decompensării cardiace la persoanele cu suferințe cardiovasculare aflate la limita compensării (insuficiență coronariană, hipertensiune arterială etc.), atunci cînd frecvența ventriculară crește cu mai mult de 10—15 contracții/min.

Examenul electrocardiografic evidențiază însă modificări ale duratei segmentului *PR* și a intervalului *Q—T*, ceea ce dovedește că emetina exercită și o acțiune deprimantă asupra conducerii atrioventriculare, cît și asupra conducerii excitației prin fasciculul His. Astfel, frecvența cardiacă reprezintă rezultanta acțiunii stimulante asupra nodului sinoatrial și deprimarea conducerii atrioventriculare prin fasciculul His, pe care le produce emetina.

Durerile precordiale se pot întîlni atît la persoanele cu insuficiență coronariană, cît și la cele indemne de orice suferință coronariană. Durerile, prin modalitatea lor de instalare, prin intensitate, iradiere, prin modalitatea de dispariție, sugerează accesele de *angor pectoris*. Această constatare a dus la interpretarea conform căreia la baza producerii lor stă vasoconstricția coronariană pe care o produce emetina. Cercetările experimentale efectuate pe organ izolat, cît și *in situ* au demonstrat că administrarea de emetină în doze superioare celor utilizate în terapeutică nu produce modificări semnificative ale debitului coronarian.

Fiind însă de durată scurtă, în funcție de durata tratamentului — care, în cazul amibiazei intestinale, nu depășește 10 zile —, durerile precordiale nu constituie un accident terapeutic grav. La vechii coronarieni însă, se pot prelungi accesele anginoase, devin mai frecvente și pot contribui, împreună cu tahicardia și scăderea tensională, la instalarea insuficienței cardiace. De aceea, la această categorie de bolnavi este bine ca în timpul tratamentului cu emetină să se instituie, pe toată această perioadă, medicația coronarodilatatoare (antianginoasă), pentru prevenirea acceselor anginoase.

Dispneea, sesizată atît ca manifestare de ordin subiectiv, de către bolnav (senzația de lipsă de aer, de sufocare), cît și sub raport obiectiv

(modificarea frecvenței și a ritmului respirator), este consecința modificărilor neuromusculare pe care le produce administrarea emetinei. Interpretată inițial ca expresie a suferinței cardiace, ulterior dispneea a fost atribuită interesării musculaturii respiratorii — diafragmul și mușchii intercostali — în procesul de miozită indusă de emetină. Totuși, compensarea de către musculatura respiratorie accesorie permite bolnavului desfășurarea unei activități normale pe perioada tratamentului cu emetină, după care, la scurt timp, dispneea dispare.

Tulburările cardiovasculare care pot apărea în cursul administrării emetinei în scop antiamibian pot contribui la instalarea unor grave accidente terapeutice, dintre care cele mai importante sînt insuficiența cardiacă, dilatarea cavităților cardiace, care pot conduce chiar la exitus.

Cercetarea activității electrice a cordului bolnavilor supuși acestui tratament a evidențiat, pe lîngă alungirea intervalelor *P—R* și *Q—T*, modificări ale undei *T* — scăderea amplitudinii pînă la aplatizare și chiar negativarea sa —, ceea ce atestă modificări importante de irigare, secundare scăderii tensionale, tahicardiei și, poate, și modificărilor produse în metabolismul fibrei miocardice.

Din aceste motive, majoritatea autorilor recomandă evitarea administrării emetinei la bolnavii cu suferințe cardiovasculare (ateroscleroză manifestă, hipertensiune arterială, insuficiență coronariană, insuficiență cardiacă). Dacă totuși această medicație este absolut necesară, atunci va fi administrată sub protecția tonicardiacelor, substanțelor coronarodilatatoare și vasodilatatoare, în doze susținute pentru a evita agravarea suferinței preexistente.

Acțiunea iritantă locală a emetinei este foarte accentuată, fapt pentru care utilizarea sa s-a restrins numai la calea parenterală. Contactul mucoaselor cu emetina conduce la apariția unei iritații chimice extrem de puternice (congestie și edem al mucoasei conjunctivale, iritație a mucoasei digestive, cu hipersecreție de mucus și hemoragii digestive etc.). De aceea s-a renunțat la administrarea orală — cale care asigura o eficacitate crescută, dar care producea accidente digestive grave. Calea de administrare folosită în mod curent astăzi este cea subcutanată, aceasta nefiind însă lipsită de efecte nedorite. Astfel, cu toate că soluția de emetină utilizată în acest scop este slabă (6%), totuși este suficientă pentru a produce iritația locală și chiar iritația țesuturilor din vecinătatea locului unde s-a făcut injectarea. Local, se produc *dureri spontane* și la *palpare* prin iritație chimică, *edem localizat* și *purpură perifocală* — expresie a iritației vaselor

sanguine care, prin creșterea permeabilității, permit trecerea lichidului în interstițiu și chiar a hematiilor. Musculatura din vecinătate este dureroasă la presiune, substratul durerii fiind constituit de procesul de miozită chimică ; de aceea, administrarea intramusculară a emetinei este contraindicată, procesul inflamator al musculaturii striate, chiar localizat, fiind greu suportat de bolnav.

Utilizarea judicioasă a emetinei poate crește eficiența sa antiamibiană, ducînd la vindecări în proporție de 15—20% ; asociată cu alte substanțe antiamibiene (antibiotice cu spectru larg, metronidazol, derivați de oxichinoleină, derivați arsenicali etc.), procentul de vindecări crește foarte mult, ajungînd pînă la 50—60 după prima cură. Dat fiind eliminarea lentă din tubul digestiv (în 4 zile, iar pe cale renală în 45—60 de zile), o nouă cură este permisă după un interval de aproximativ două luni.

Doza terapeutică de 1 mg/kilocorp/zi, fără a depăși 60 mg/zi, repartizată în 2—3 prize zilnice (preparatul românesc conține 20 mg substanță activă pe ml), trebuie însă redusă cu un sfert pînă la o treime la persoanele cu suferințe cardiovasculare, la debilitați etc. În cazul asocierii emetinei cu alte substanțe antiamibiene, doza se reduce corespunzător, ceea ce are ca urmare scăderea intensității și frecvenței acțiunilor negative, atît ale emetinei cît și ale substanțelor cu care se administrează în asociere.

DERIVAȚI DE NITROIMIDAZOL

METRONIDAZOLUL

(Flagyl)

Derivat de nitroimidazol, metronidazolul s-a dovedit deosebit de activ atît *in vitro*, cît și *in vivo* în tratamentul infestărilor cu flagelate (*Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* și *intestinalis*) și cu amibe (*Entamoeba histolityca*).

Capacitatea sa antitricomonazică deosebită (este cea mai activă substanță antitricomonazică cunoscută pînă în prezent) și toxicitatea foarte

scăzută constituie caracteristicile farmacodinamice ale metronidazolului pentru care substanța este larg utilizată în terapeutica ginecologică. Faptul că, chiar și în administrare locală, intravaginal, metronidazolul nu afectează flora microbiană acidofilă saprofită vaginală (bacilul Döderlein, de exemplu, nu este inhibat nici la concentrații mari), crește mult valoarea sa terapeutică.

Dacă în ce privește tricomonaza, substanța a fost destul de repede introdusă în arsenalul terapeutic al acestei afecțiuni, în schimb, în tratamentul lambliazei, metronidazolul este utilizat abia de cîțiva ani.

În lambliază metronidazolul s-a dovedit cel puțin la fel de activ ca și mepacrina, avînd față de aceasta avantajul unei toxicități mult mai reduse și dezavantajul că trebuie administrat timp de 10 zile pe cale orală. Încercările de instilare a substanței direct în duoden prin sonda Einhorn nu s-au dovedit superioare administrării orale, fapt care a făcut ca substanța să se folosească în acest scop exclusiv pe cale orală.

Mecanismul acțiunii antilambliazice nu se cunoaște precis ; ceea ce se știe însă este că substanța se absoarbe foarte repede și în proporție foarte mare din tubul digestiv, de unde trece apoi în circulația generală. Unele cercetări pledează în favoarea existenței unui circuit enterobiliar al metronidazolului, eliminarea prin bilă (a unei cantități reduse) și prin urină (cea mai mare parte din substanța administrată pe cale orală) conferînd acestor medii capacitate tricomonicidă.

Din punctul de vedere al acțiunii antilambliazice, metronidazolul se comportă diferit de majoritatea substanțelor antihelmintice, substanța acționînd după ce a pătruns în circulația generală. Durata acțiunii sale se prelungește încă 48—72 de ore de la întreruperea administrării.

Utilizarea terapeutică a metronidazolului este grevată de foarte puține acțiuni negative, acestea fiind în general de mică importanță și cedînd spontan după suprimarea tratamentului. Mai frecvent apar manifestări digestive, alergice și nervoase.

Manifestările digestive apar după 2-3 zile de la instituirea terapiei cu metronidazol, în special (dacă nu chiar exclusiv) la persoanele cu suferințe gastroduodenale de tip gastritic, ulceros, gastroduodenitic. Bolnavii pot avea *grețuri, senzația de arsuri sau de greutate în epigastru, vărsături alimentare și bilioase, diaree.*

Aceste tulburări digestive sînt de intensitate mai mare și apar cu o frecvență crescută în situațiile în care se folosesc doze care depășesc 0,5 g/zi, exacerbările fiind întîlnite la doze de 1 g/zi. De asemenea, cu cît

durata tratamentului se prelungește peste 7—8 zile, manifestările digestive devin mai supărătoare.

Mecanismul de producere a acestui tip de acțiune negativă este de tip iritativ, structura imidazolică conferind substanței o acțiune iritantă asupra mucoasei digestive. Deoarece în segmentele proximale ale tubului digestiv (stomac, duoden) se realizează concentrațiile cele mai mari de substanță activă, la acest nivel se va produce cea mai puternică iritație. Pe măsură ce substanța se absoarbe, concentrațiile realizate în lumenul intestinal scad, ceea ce face ca iritația la acest nivel să fie redusă. Totuși, la persoanele cu afecțiuni cronice intestinale (enterite, enterocolite, rectocolite), se poate ca și aceste mici concentrații să producă iritație, ceea ce are drept urmare accelerarea tranzitului intestinal.

*Mucoasa lingual*ă *se poate colora în brun-închis sau în negru* — fapt care sperie pe bolnav —, ca urmare, foarte probabil, a transformării culorii metronidazolului eliminat prin mucoasa bucală. La scurt timp după suprimarea tratamentului, mucoasa revine la culoarea sa normală.

Stabilirea corectă a posologiei, fără a se depăși în general 0,5 g/zi, creșterea progresivă a dozelor (primele 2—3 zile se vor administra 0,25 g, după care se va ajunge, progresiv, la doza terapeutică), repartizarea dozei zilnice în două prize, administrarea în timpul sau imediat după-masă constituie măsuri simple, dar care permit reducerea importantă a acțiunii iritante digestive a metronidazolului și contribuie la scăderea toxicității substanței.

De altfel, acțiunea iritantă pe care o exercită metronidazolul asupra mucoaselor cu care vine în contact imediat a făcut ca tratamentul tricomonazei vaginale la femeile gravide să fie contraindicat formal. Iritația mucoasei vaginale, a fundurilor de sac și a colului uterin poate să declanșeze contracții uterine, care se pot solda cu *eliminarea produsului de concepție.*

Manifestările alergice apar rar, sînt de mică intensitate și dispar spontan. Este posibil ca frecvența lor să fie mai mare, însă, fiind de importanță redusă, pot trece neobservate de bolnav și nesesizate de către medic sau necorelate cu tratamentul antiparazitar.

Erupții cutanate eritematoase, papuloase, pruriginoase, urticariene pot surveni la un interval variabil de la instituirea administrării substanței, în general repartizate neuniform pe tegumente ; acestea pălesc și apoi dispar spontan, fără a impune modificări ale schemei terapeutice.

Ascensiune termică. Creșteri ale temperaturii corpului cu 0,5—1°, fără o cauză decelabilă obiectiv, însoțind erupția cutanată, pot sugera originea alergică comună a acestor manifestări.

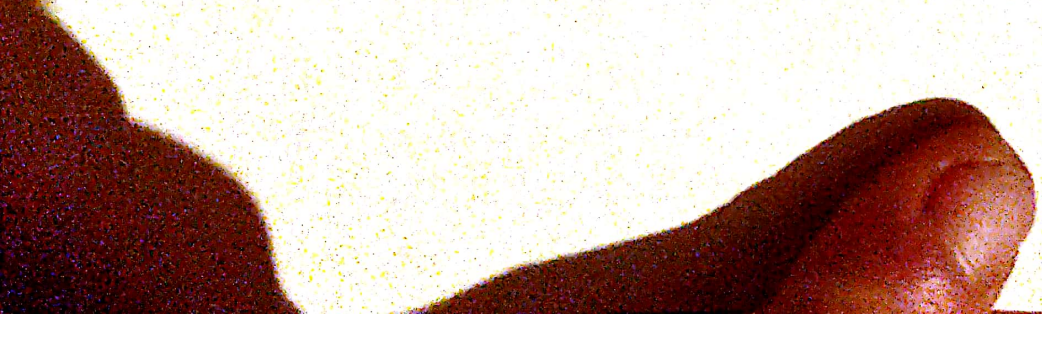
Poliadenopatia poate fi revelatoare a unei reacții alergice, atunci cînd apare în strînsă legătură cu tratamentul cu metronidazol, însoțind erupțiile cutanate și cînd ganglionii limfatici sînt modificați numai dimensional, celelalte caracteristici nefiind modificate (consistența, sensibilitatea, mobilitatea pe planurile profunde sau superficiale etc.).

Tulburările vizuale apar foarte rar în practică, fiind legate de utilizarea în doze mari și timp mai îndelungat a metronidazolului ; ele se întîlnesc, mai ales, în cea de-a doua sau a treia cură de tratament pentru tricomonază vaginală. Bolnavele au tulburări de vedere, în general *obiectele apărînd de culoare galbenă sau cu un halo galben.* Dat fiind că substanța are culoare galbenă cu reflexe verzui, este posibil ca mecanismul de producere a tulburărilor vizuale produse de metronidazol să se asemene cu cel al mepacrinei — substanță cu proprietăți fizice și antilambliazice asemănătoare (a se vedea capitolul „Acțiuni adverse ale substanțelor antimalarice de sinteză").

Tulburările nervoase sînt puțin importante — atît prin intensitate, cît și prin frecvență — manifestîndu-se prin *cefalee* și *somnolență.* Cu toate că dispar spontan, în general, în cazurile supărătoare se poate face apel la medicația analgetică (acid acetilsalicilic, aminofenazonă, salicilamidă) sau la cafeină, ca stimulent al sistemului nervos central. Pentru aceasta este suficientă o cafea dimineața și, eventual, la prînz pentru ca să dispară somnolența.

De altfel, cercetări experimentale efectuate pe animal, în vederea stabilirii toxicității generale a metronidazolului, au evidențiat lipsa modificărilor histopatologice ale sistemului nervos la doze de 1 g/kilocorp (echivalentul a 70 g, respectiv 280 de tablete a 0,25 g, pentru un adult).

Modificările hematologice sînt rar întîlnite, deoarece, neavînd exprimare clinică, sînt decelate cu ocazia efectuării examenelor hematologice de rutină. Astfel, se constată, la scurt timp de la începerea tratamentului, *scăderea leucocitelor din sîngele periferic* cu 500—800—1 000 de elemente/mm^3, acestea făcîndu-se în special pe seama granulocitelor. Creșterea numărului de limfocite semnalată de unii autori este un fapt de observație inexact, fiind vorba numai de creșterea lor procentuală (prin scăderea granulocitelor), și nu de creșterea absolută a lor.



Cum însă numărul leucocitelor și formula leucocitară revin la normal în scurt timp după întreruperea tratamentului, această modificare hematologică nu necesită măsuri deosebite curative sau profilactice. Apariția leucopeniei nu contraindică repetarea curei după intervalul de 3—5 săptămîni.

Modificările urinare au fost semnalate în literatură, însă fiind numai cîteva cazuri, în raport cu numărul foarte mare de tratamente efectuate cu această substanță, ele nu au valoare interpretativă.

Astfel, s-a citat *albuminuria* tranzitorie, care ar putea fi pusă, retrospectiv, pe seama iritației produse de substanța activă asupra membranei glomerulare, care astfel lasă să treacă prin filtrul glomerular proteine cu greutate moleculară mai mare decît normal, fără ca acestea să poată fi resorbite tubular.

De asemenea, se poate constata *modificarea culorii urinii*, aceasta virînd spre *verde* sau, dacă urina este ținută mai mult timp la aer, spre *verde-închis* sau *maro*. Eliminarea pe cale renală a metronidazolului imprimă culoarea sa galbenă, cu reflexe verzui, urinii definitive, iar sub influența luminii și a aerului, substanța se transformă în produși mai puternic colorați, mai puțin activi ca antiparazitari, dar, în schimb, mai toxici. De aceea, se recomandă ca metronidazolul să se păstreze în locuri ferite de lumină. După 1—3 zile de la ultima administrare, culoarea urinii revine spre normal, semnalînd eliminarea completă a metronidazolului din organism.

Cu toate că în experiment pe animal, substanța nu s-a dovedit a avea efecte teratogene, dat fiind capacitatea sa de a traversa bariera fetoplacentară, este prudent să se evite administrarea metronidazolului în primele trei luni de sarcină ; se evită astfel o eventuală apariție a unor malformații congenitale la copiii născuți din mame care, în timpul sarcinii, au urmat tratament antitricomonazic — afecțiune care nu reclamă urgență în instituirea terapiei.

Este recomandabil ca în timpul tratamentului să se evite consumul de alcool, deoarece acesta — indiferent de concentrație — crește solubilitatea substanței, respectiv toxicitatea sa.

În tratamentul lambliazei, metronidazolul se recomandă în doze de 0,5—0,75 g/zi (2—3 tablete a 0,25 g), administrate pe cale orală, timp de 10 zile consecutiv. Pentru reducerea incidenței acțiunilor negative ale substanței, unii autori recomandă cîte 0,75 g/zi (3 comprimate), timp de 3 zile

consecutiv, după care se reduce doza la 0,5 g/zi în următoarele 5 zile. Datele clinice și de laborator atestă vindecarea în 90—100% din cazuri după o singură cură, indiferent de schema terapeutică utilizată.

În tricomonaza vaginală, pe lîngă administrarea orală, în aceleași doze ca și pentru lambliază, este obligatorie administrarea locală, intravaginală, a unui comprimat conținînd 0,5 g metronidazol ; durata tratamentului mixt — local și general — este de 10—20 de zile, putîndu-se repeta o nouă cură după un interval de 3—5 săptămîni.

Respectîndu-se posologia și măsurile simple privitoare la modul de administrare, se poate crește eficiența terapeutică antiparazitară a metronidazolului la 100%, în condițiile unei perfecte toleranțe locale și generale.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE SUBSTANȚELOR ANTIMALARICE DE SINTEZĂ

Două fapte de importanță deosebită au contribuit la inițierea și stimularea cercetărilor în vederea obținerii pe cale sintetică a unor substanțe cu acțiune antimalarică :

— ineficiența chininei — substanță naturală extrasă din arborele de *Cinchona* — asupra formelor exoeritrocitare plasmodiale ;

— dificultățile în procurarea și transportarea chininei din arhipelagul indonezian — patria chininei —, ca urmare a războaielor coloniale din această zonă geografică și chiar a conflagrației mondiale.

Plecîndu-se de la structura chimică a chininei s-a căutat ca, prin diferite substituiri de radicali, să se obțină substanțe cu acțiune antimalarică, active atît asupra formelor eritrocitare și exoeritrocitare ale merozoiților, cît și asupra gametociților — respectiv acțiunea curativă și profilactică.

Cu toate că s-au făcut extrem de numeroase cercetări în acest sens în toate țările, nu s-a reușit să se obțină un preparat care să întrunească cele două calități : curativă și profilactică.

Încetarea stării de beligeranță, avînd drept consecință reluarea schimburilor comerciale, care au făcut posibilă obținerea chininei, pe de o parte, și existența unui mare număr de substanțe de sinteză cu acțiune antimalarică, pe de altă parte, au redus, în bună măsură, importanța problemei. În plus, existența în cadrul Organizației Mondiale a Sănătății a unui organism specializat în problema luptei antimalarice a permis reducerea în unele țări — și în altele chiar eradicarea — malariei, acest flagel care a făcut numeroase victime omenești.

Constatarea unor noi acțiuni farmacodinamice, în afara celor antimalarice, a adus din nou în actualitate substanțele antimalarice, fapt care a

Scanned with OKEN Scanner

impus o reconsiderare a acestora, chiar și în țările în care malaria nu mai constituie o problemă socială. Evidențierea acțiunii favorabile a acestui tip de medicație în bolile de colagen a dus la introducerea antimalaricelor de sinteză în arsenalul terapeutic al colagenozelor, cu toate că mecanismul intim al acțiunii farmacodinamice nu este încă elucidat. Durata lungă a tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză în bolile de colagen, în comparație cu cel antimalaric, a permis recunoașterea unor accidente medicamentoase care apar numai în aceste condiții, fapt care impune cunoașterea lor, în vederea suprimării sau reducerii lor la minimum.

Dintre substanțele antimalarice de sinteză, cele mai utilizate în terapeutică sînt :

— derivați de acridină : mepacrina (Atebrină, Chinacrină, Acrihină);
— derivați de aminochinoleină :
  — clorochina (Nivachina B, Aralen, Rezochină) ;
  — amodiachina (Miachina) ;
  — ciclochina ;
  — santochina (Nivachina C) ;
  — pamachina (Plasmochina) ;
  — primachina ;
— derivați de clorofenil :
  — proguanilul (Pladmin, Paludrin, Bigumal),
  — pirimetamina (Daraprim, Cloridină).

Apartenența acestor substanțe la una dintre cele trei structuri chimice de bază justifică și explică atît unele acțiuni farmacodinamice principale, cît și unele efecte secundare nedorite ale lor.

Dintre cele mai importante accidente terapeutice pe care le poate induce acest tip de medicație sînt : manifestările digestive, cutanate, neuropsihice, hematologice și renale.

Manifestările digestive constituie, poate, cele mai frecvente dintre tulburările produse de administrarea îndelungată a substanțelor antimalarice de sinteză, dar, din fericire, și cele mai puțin grave. Prin întreruperea pentru scurtă durată, prin reducerea posologiei sau chiar în condițiile continuării tratamentului, ele diminuează ca intensitate și chiar dispar, ceea ce conferă benignitate acestui tip de accident terapeutic.

Grețurile, senzațiile de arsuri epigastrice, durerile abdominale difuze sau de tip colicativ se constată relativ frecvent la acești bolnavi, mai ales în primele 5—7—10 zile de la începerea administrării tratamentului. Ele sînt în general de intensitate mică și numai în cazuri excepționale sînt atît

Scanned with OKEN Scanner

de supărătoare, încît să impună întreruperea administrării substanței respective.

Mecanismul de producere este iritativ, legat de acțiunea pe care aceste substanțe o exercită asupra mucoasei gastroduodenale și a intestinului subțire. Este foarte probabil vorba de acțiunea iritantă pe care o exercită nucleul chinoleinic (comun tuturor substanțelor antimalarice, atît celor sintetice, cît și celei naturale — chinina), diferența intensității fiind în funcție de radicalii substituiți și de particularitățile structurale ale fiecărei substanțe în parte.

Pentru evitarea efectului iritant digestiv, este recomandabil ca administrarea substanțelor antimalarice de sinteză (recomandare valabilă și pentru chinină de altfel) să se facă după masă, sau fiecare doză ingerată cu o cantitate de 100—200 ml lapte sau apă.

De remarcat că incidența manifestărilor digestive de tip iritativ crește paralel cu doza, cele mai frecvente și grave fiind întîlnite în cazul administrării dozelor mari, ca de exemplu în formele grave de malarie, sau cînd acestea se folosesc în scop antihelmintic (mepacrina, în tratamentul lambliazei sau teniazelor).

În cazul proguanilului, din contră, dozele mari au acțiune de inhibare a secrețiilor digestive, în special a celei gastrice, reducînd atît cantitatea de suc gastric, cît și puterea clorhidropeptică a acestuia. Este vorba, în acest caz, de acțiunea de tip parasimpaticolitic pe care o exercită substanța în doze mari, acțiune care se manifestă și asupra altor structuri colinergice (musculatura intrinsecă a ochiului, de exemplu, cu tulburările de vedere consecutive afectării procesului de acomodare).

În cea mai mare parte din cazuri, grețurile, durerile abdominale și senzația de arsuri epigastrice diminuează și dispar, fără să impună modificarea schemei terapeutice sau a posologiei. Evitarea administrării pe nemîncate, ingerarea concomitent cu substanța respectivă a unei cantități de apă, care să permită o diluție suficientă, constituie măsuri utile în vederea reducerii tulburărilor digestive de ordin iritativ, pe care le produc substanțele antimalarice de sinteză.

Ingerarea de bicarbonat, recomandată de unii autori, nu este obligatorie și nici necesară pentru acest scop. În schimb, este de un real folos administrarea de bicarbonat de sodiu, în cantități de 5—10 g/zi, în vederea alcalinizării urinii ; în aceste condiții biochimice, eliminarea renală a substanțelor respective scade (în special a mepacrinei și a clorochinei), ceea ce permite reducerea dozelor.

Scanned with OKEN Scanner

Vărsăturile și diareea sînt mai rar întîlnite decît tulburările precedente, însă mult mai supărătoare și cu o semnificație diferită de a acestora. De durată scurtă sau persistente, apărînd în același timp cu grețurile și cu durerile abdominale sau mai tîrziu, vărsăturile și diareea recunosc un mecanism de producere dublu :

— acțiunea iritantă directă a substanței respective asupra segmentului gastrointestinal al tubului digestiv ; în acest caz ele apar precoce și, în general, evoluează paralel cu celelalte manifestări digestive de tip iritativ. Nu există diferență între substanțele antimalarice sintetice în privința frecvenței vărsăturilor și a diareei ;

— acțiunea de tip antimetabolic pe care o exercită asupra acidului folic unele substanțe din această clasă, interferînd cu procesul de diviziune celulară. Ca urmare a împiedicării participării acidului folic la procesul de sinteză a acizilor nucleici, diviziunea celulară este îngreuiată. Cum în aceste condiții vor suferi structurile înzestrate cu cea mai mare capacitate de multiplicare, celulele mucoasei gastrice și ale intestinului subțire vor fi și ele afectate. Suferința gastrointestinală se traduce în acest caz prin vărsături și accelerarea tranzitului intestinal.

Rareori persistente, aceste accidente digestive răspund destul de bine la suprimarea pentru cîteva zile a tratamentului sau chiar la reducerea dozelor substanței respective. În cazurile în care aceste măsuri nu sînt eficiente, se poate recurge, cu rezultate foarte bune, la administrarea de acid folic, în doză de 5—10 mg/zi, timp de cîteva zile.

Manifestările cutaneomucoase interesează atît pielea și mucoasele cu atare, cît și fanerele (părul, unghiile). Ele constau în erupții diferite, care pot evolua pînă la dermatită exfoliativă și modificări de culoare a unghiilor și părului.

Erupțiile cutanate sînt întîlnite într-o proporție mică față de numărul mare de tratamente, și anume la circa 1% din totalul bolnavilor care primesc acest tip de medicație. De la simpla erupție urticariană, pruriginoasă, modificările cutanate pot lua caracterul unei adevărate dermatite. Particularitățile acesteia constau fie în simetria leziunilor (dermatita eczematoasă simetrică), fie în fixitatea acestora (lichen plan atipic). În unele cazuri leziunile cutanate pot simula fie lupusul eritematos, fie psoriazisul. În mod excepțional, dermatita poate îmbrăca aspectul de dermatită exfoliativă, modificare cutanată cu prognostic sever, care nu poate fi influențată pînă în prezent de nici un fel de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările cutanate reprezintă, foarte probabil, diferite forme de exteriorizare a sensibilității organismului la substanțele antimalarice de sinteză. Întîlnite și în cazul folosirii chininei — antimalaricul de origine vegetală —, leziunile cutanate sînt legate în special de nucleul chinoleinic, prezent în structura tuturor derivaților cu acțiune antimalarică. Diferite substituiri în structura de bază contribuie la modificarea intensității efectului sensibilizant, cel mai puternic această acțiune manifestîndu-se pentru mepacrină.

Mecanismul de producere a manifestărilor cutanate este de tip idiosincrazic (apariția lor la primul contact cu substanța respectivă) sau de hipersensibilizare de tip imediat (caz în care leziunile cutanate apar la un interval diferit de la primul contact).

De remarcat că și dermatita exfoliativă — expresia cea mai gravă a leziunilor cutanate induse de medicația antimalarică de sinteză — poate apărea fie la primul contact, fie după un timp de la instituirea tratamentului.

În acest sens, este util de menționat faptul că s-a descris apariția oricărui tip de modificare cutanată după simplul contact al pielii cu substanța respectivă, de unde și denumirea de dermatită de contact a acesteia.

Prin acest mecanism poate fi afectat personalul medico-sanitar angajat în îngrijirea bolnavilor care beneficiază de medicația antimalarică, caz în care se impun măsuri care pot merge pînă la schimbarea locului de muncă, aspectul fiind de boală profesională.

Tratamentul manifestărilor cutanate constă, în primul rînd, în suprimarea administrării substanței, după care, în funcție de caz, se va aplica terapia locală corespunzătoare fiecărui tip de leziune. În cazul în care există pericolul unei infectări a leziunilor veziculoase, se va face apel la medicația antibiotică. În formele severe de dermatită, care se însoțesc de anemie severă și de alterare funcțională hepatică, trebuie instituite terapia stimulantă a eritropoiezei sau chiar substitutivă și cea hepatoprotectoare.

În general, modificările cutanate retrocedează în cîteva zile pînă la cîteva săptămîni, cele mai rebele fiind leziunile de tip lichenoid. După dispariția leziunilor, mai ales în formele grave, pot rămîne unele modificări locale — adevărate sechele : *atrofia tegumentelor în zonele afectate, depigmentare sau, din contră, hiperpigmentare,* pielea luînd un aspect brun-deschis. Dacă leziunile dermice au evoluat într-o regiune cu păr sau în

vecinătatea unghiilor, atunci se pot constata diferite tulburări distrofice ale acestora : onicodistrofie sau/și alopecie localizată.

Cel mai frecvent, modificările cutanate se produc în cazul folosirii mepacrinei și clorochinei și, foarte rar, în cursul tratamentului cu celelalte substanțe antimalarice de sinteză.

Pigmentarea pielii este relativ frecvent întîlnită în cursul tratamentului de lungă durată cu unele substanțe antimalarice de sinteză. Este cazul mepacrinei, pamachinei și pirimetaminei, substanțe care se depun în straturile profunde ale epidermului și chiar în derm, de unde se elimină greu, pe măsura exfolierii straturilor profunde. Pielea capătă o culoare galbenă-citrină, culoare care este repartizată uniform pe toată suprafața tegumentelor, ceea ce poate crea dificultăți de diagnostic diferențial, în special cu coloratia icterică dată de depunerea bilirubinei în piele și mucoase. Particularitățile distribuției de predilecție a pigmentării consecutive tratamentului antimalaric permit însă recunoașterea agentului cauzal și ușurează diagnosticul. Astfel, la nivelul pliurilor cutanate, pe fața dorsală a mîinilor, brațelor și picioarelor, pigmentația este mai intensă, iar perioral se realizează chiar un cerc de culoare aurie, care contrastează cu restul colorației feței.

În cazul în care durata tratamentului se prelungește peste 6 luni și mai ales atunci cînd se folosesc doze mari de substanțe antimalarice, poate apărea, pe fondul de culoare galbenă, o pigmentare albastră-cenușie a nasului, cartilajelor nazale și auriculare, ca și a patului unghial.

Mucoasele sînt interesate și ele în procesul de pigmentare, mucoasa conjunctivală fiind în mod caracteristic colorată : în jurul limbului sclerocornean intensitatea culorii este foarte mare, diminuînd înspre fundurile de sac, invers față de cum se întîmplă în icter.

Mecanismul de producere a colorației galbene a tegumentelor și mucoaselor sub influența medicației antimalarice este legat de marea capacitate a acestor substanțe de a se distribui tuturor țesuturilor și de eliminarea lor treptată. Dacă în cazul mepacrinei și al pamachinei este vorba de efectele acestor substanțe ca atare (ambele fiind pulberi de culoare galbenă), în cel al pirimetaminei (care este albă), pigmentarea se datorește unui metabolit al său, de culoare galbenă.

Eliminarea lentă din structurile epidermice și mucoase a substanțelor respective se face la 2—3 săptămîni după suprimarea tratamentului, ceea ce corespunde decolorării. Coloratia cenușie-albastră (patul unghial, urechile, nasul și palatul osos) dispare însă foarte greu sau chiar de loc, de-

oarece pigmentul conține și fier, a cărui degradare și mobilizare dificilă imprimă culoarea caracteristică acestor structuri. Cum pigmentarea în galben este mai accentuată la persoanele care, prin activitatea lor, se expun mult timp la soare, este recomandabil ca, în timpul tratamentului și încă 2—3 săptămîni după aceea să se evite, pe cît este posibil, expunerea la soare.

Fanerele suferă și ele un proces de pigmentare, deoarece atît în *unghii*, cît și în *firul de păr* se depun cantități mari din substanțele respective. Cu cît firul de păr este mai bogat în pigment, cu atît reține o cantitate mai mare de substanță, ceea ce explică concentrația de pînă la 5 ori mai mare a acesteia la persoanele brune, în comparație cu cele blonde.

Durata persistenței pigmentării fanerelor este mult mai mare decît a tegumentelor și mucoaselor, fluorescența unghiilor în lumina ultravioletă (caracteristică în special mepacrinei) putîndu-se constata chiar și după un an de la suprimarea tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză.

Cercetările efectuate în vederea aprecierii nocivității pigmentului asupra pielii, mucoaselor și fanerelor au evidențiat lipsa de toxicitate a acestuia asupra structurilor respective.

Uneori, s-a constatat *dispariția pigmentației normale a părului*, caniția (accident terapeutic ireversibil) fiind întîlnită la cîteva cazuri tratate timp îndelungat.

De asemenea, în rare cazuri, unele secreții exocrine, ca de exemplu *secrețiile lacrimală, nazală și sudorală, pot căpăta culoarea galbenă-deschisă*, ca urmare a difuzibilității mari și eliminării pe această cale a substanțelor antimalarice ; este vorba tot de cele 3 substanțe care colorează și tegumentele — mepacrina, pamacrina și pirimetamina.

Chiar și urina se poate colora în galben, nuanța fiind cu atît mai închisă, cu cît urina este mai acidă, începînd din a patra zi de tratament. Mai frecvent și mai accentuat acest efect se constată după administrarea mepacrinei, fără însă ca funcția renală să fie afectată.

Manifestările neuropsihice, puțin importante în situațiile în care se folosesc doze mici și pe o durată scurtă, pot constitui principalele accidente terapeutice produse de medicația antimalarică de sinteză. Cum aceste manifestări au fost constatate inițial după administrarea mepacrinei în doze mari (în formele grave de malarie, în tratamentul lambliazei sau al teniazelor), acest tip de accident a fost denumit *„beția mepacrinică"*, sugerînd asemănarea cu tabloul clinic al intoxicației acute cu alcool. Ulterior, tulburări neuropsihice au fost semnalate și în cazul tratamentului cu

pamachină, alcătuind sindromul denumit „reacție plasmochinică". Este vorba de același tip de tulburări din partea sistemului nervos central, a organelor de simț, a unor centri de reglare a funcțiilor respiratorii și circulatorii, care se constată la toate substanțele antimalarice de sinteză (chiar și la antimalaricul natural — chinină — și la derivatul său dextrogir — chinidina); de aceea, legarea denumirii acestor manifestări de o anumită substanță din această clasă nu pare foarte corectă.

În general, dozele mari sau administrarea de lungă durată a substanțelor antimalarice de sinteză — această ultimă eventualitate fiind curent realizată în tratamentul bolilor de colagen — produc *stimularea sistemului nervos central.*

În funcție de tipul de sistem nervos al bolnavului, instalarea stării de excitație neuropsihică se face insidios sau brusc, în cazul dozelor mari (astăzi folosite foarte rar) putîndu-se ajunge la adevărate psihoze toxice.

Astfel pot apărea : *cefalee, amețeli, irascibilitate, agitație psihomotorie, insomnie, diminuarea senzoriului* (în special a acuității vizuale și auditive), *confabulație.* În formele grave, bolnavii pot prezenta *dezorientare temporală, amnezie retrogradă* și chiar *convulsii epileptiforme.* Cercetarea activității electrice a creierului evidențiază, în toate cazurile, apariția unei nete predominanțe a activității electroencefalografice rapide.

Apariția convulsiilor este constatată mai ales la persoanele predispuse (la comițiali) și atunci cînd se folosesc doze mari de substanță (cum era cazul bolnavilor cu paralizie generală, care primeau această medicație pentru tratarea unei malarii provocate).

Mecanismul de producere a manifestărilor neuropsihice este legat de particularitățile metabolice ale acestor substanțe. Ele sînt ușor absorbite din tubul digestiv și repartizate în toate țesuturile. Existența unor concentrații relativ mari ale substanțelor antimalarice în sistemul nervos central constituie un excitant neobișnuit pentru aceste structuri, acțiunea toxică directă fiind produsă de substanțele ca atare sau de metaboliții lor.

Interesant din punct de vedere metabolic apare faptul că mușchii striați, miocardul și sistemul nervos central reține cantități foarte mici de substanță, în raport cu ficatul, glandele suprarenale, splina și rinichii, organe la nivelul cărora se realizează concentrații de 50—200 de ori mai mari. (Experimental s-au obținut la animal concentrații de 10 pînă la 15 g substanță antimalarică pe kilogram în principalele parenchime, după administrarea, timp de 60 de zile, a unor cantități echivalente cu dozele medii de mepacrină folosite în terapeutica umană.)

Scanned with OKEN Scanner

Dacă acest mecanism de producere este incriminat în cazul administrării substanțelor antimalarice de sinteză din grupa mepacrinei (atebrina) sau/și a aminochinoleinei (clorochina, pamachina, primachina etc.), în schimb derivații de clorfenil (proguanilul, pirimetamina) au un mecanism mai complex decît cel toxic-iritativ direct. Substanțele din această ultimă grupă interferează cu metabolismul porfirinelor, datorită capacității lor de a forma, împreună cu cuprul, complexe asemănătoare, din punct de vedere chimic, cu porfirinele naturale. Printr-un mecanism competitiv, aceste complexe se substituie porfirinelor cerebrale în metabolismul celulei nervoase, ceea ce are ca urmare perturbarea activității funcționale cerebrale. De altfel, tot prin perturbarea metabolismului porfirinic se explică și acțiunea principală a acestor substanțe, cea antimalarică — alterarea metabolismului porfirinic al plasmodiilor —, și accidentele hematologice ale acestei medicații.

Această particularitate metabolică a derivaților clorfenilici adaugă manifestărilor neuropsihice produse de ceilalți derivați unele tulburări polimorfe sub raportul formelor de manifestare, dar care recunosc un mecanism de producere comun : paralizia simpatică centrală. Aceasta se poate exterioriza prin tulburări oculare — mioză, exoftalmie — sau cardiovasculare — hipotensiune, bradicardie.

În general, după suprimarea tratamentului, toate tulburările neuropsihice retrocedează în circa 7—10—14 zile, corespunzător ritmului de eliminare a substanțelor antimalarice ; în acest sens, se consideră că zilnic se elimină în medie 10% din cantitatea totală de substanță introdusă în organism. Mai greu cedează însă psihozele toxice, care necesită o perioadă mai mare de timp, de circa 30 de zile, pînă la revenirea bolnavului la normal.

După o pauză — variabilă în funcție de intensitatea tulburărilor neuropsihice și de durata necesară retrocedării lor —, reluarea tratamentului nu mai este urmată de apariția acestor accidente, ceea ce ușurează mult conducerea corectă a tratamentului, însă impune urmărirea atentă a bolnavului.

Tulburările senzoriale, mai frecvente — fără a fi însă mai grave — sînt *tulburările de vedere,* urmate de tulburările în sfera auditivă.

Edemul mucoasei conjunctivale oculare (chemosis), cu interesarea straturilor superficiale ale corneei, poate fi întîlnit mai ales în cursul administrării de lungă durată a mepacrinei, avînd drept consecință *scăderea acuității vizuale.* Responsabilă de acest efect secundar nedorit este substanța ca atare, care se elimină și pe această cale, tulburînd capacita-

Scanned with OKEN Scanner

tea funcțională corneeană. Subiectiv, bolnavii care urmează tratamentul cu substanțe antimalarice pot avea scotoame, iar la examenul fundului de ochi se constată mărirea petei oarbe. Eliminarea prin secreția lacrimală a unor importante cantități de substanță se adaugă tulburării corneene inițiale, producînd iritații locale importante. Cu toate acestea, după 2—4 săptămîni de la încetarea administrării substanței respective, vederea se normalizează, iar modificările obiective dispar.

În cazul utilizării clorochinei, tulburările de vedere pot fi mai complexe, adăugîndu-se la cele de mai sus *tulburarea procesului de acomodare și diplopia*. Acestea sînt, pe de o parte, expresia leziunilor retiniene produse de substanță, iar pe de altă parte se datoresc acțiunii (reduse) parasimpaticolitice a acesteia. Numai în mod excepțional, la dozele folosite în terapeutica modernă, leziunile retiniene și tulburările de vedere sînt ireversibile, ele fiind mai frecvente înainte, cînd arsenalul terapeutic antimalaric era redus, situație în care se foloseau doze mari de substanță.

Modificările hematologice pe care le poate induce medicația antimalarică de sinteză sînt foarte variate, atît ca formă de manifestare, cît și ca mecanism de producere, diferind aproape de la o substanță la alta. Astfel, se pot întîlni, în cursul tratamentelor de lungă durată (modalitate terapeutică curentă în colagenoze) sau în cazurile în care se folosesc doze mari (astăzi tot mai rar utilizate), perturbări ale metabolismului hemoglobinei (methemoglobinemie, porfirinurie, hemoglobinurie), anemie, leucopenie și trombocitopenie.

Methemoglobinemia — accident terapeutic produs de pamachină și primachină — poate fi de mică importanță, trecînd astfel neobservată clinic (fiind numai o descoperire spectroscopică) sau, din contră, poate avea o expresie clinică evidentă (colorarea albastră-vînătă a tegumentelor și mucoaselor). În general, dozele mari și asocierea uneia dintre aceste două substanțe cu un alt antimalaric (de exemplu cu mepacrina) constituie factorii responsabili de apariția methemoglobinemiei.

În formele cu manifestări clinice, methemoglobinemia își trădează existența prin apariția modificărilor de culoare ale tegumentelor, mucoaselor și unghiilor și a semnelor generale de anemie (astenie fizică și intelectuală, amețeli, palpitații, dispnee la eforturi moderate și chiar accese anginoase).

În ceea ce privește colorarea în vînăt-albastru a pielii și mucoaselor, interpretată incorect drept cianoză, ea recunoaște un mecanism particular de producere. Este vorba de colorarea în brun-ciocolatiu a sîngelui, ca

Scanned with OKEN Scanner

urmare a creșterii concentrației methemoglobinei în sîngele circulant. Se consideră că produșii de degradare metabolică ai pamachinei și primachinei — ambii derivați de aminochinoleină — sînt înzestrați cu capacitate de oxidare, fapt ce are ca urmare transformarea hemoglobinei — pigmentul respirator, funcțional, al cărui fier se află în stare bivalentă — methemoglobină, cu fier trivalent, afuncțional. Fiind în exces, methemoglobina este incapabilă să exercite funcția de ferment respirator, ceea ce explică modificarea de culoare a sîngelui și, respectiv, a tegumentelor, mucoaselor și unghiilor.

Privit din punct de vedere biochimic, termenul de cianoză, acordat colorației tegumentare din cadrul methemoglobinei, este impropriu, deoarece nu se datorește creșterii concentrației hemoglobinei reduse peste 5 g/100 ml sînge ; de aceea, corect, această culoare se definește prin termenul de *pseudocianoză*.

Intensificarea pseudocianozei înspre seară și diminuarea intensității sau chiar dispariția acesteia dimineața — modificări întîlnite în cursul methemoglobinemiilor — lipsesc în cazul administrării substanțelor antimalarice ; aceasta se datorește faptului că eliminarea lor se face lent, circa 10% pe zi, ceea ce asigură menținerea unei concentrații sanguine suficiente pentru inducerea perturbării metabolismului hemoglobinei, în comparație cu celelalte medicamente cu potențial methemoglobinizant — fenacetina, de exemplu — care se elimină rapid, întreruperea administrării în timpul nopții permițînd dispariția completă a methemoglobinei din sînge.

La persoanele cu cianoză adevărată sau la cele cu hipercromie cutaneomucoasă constituțională, coloratia violacee-albastră a tegumentelor și mucoaselor — care constituie expresia creșterii concentrației sanguine a methemoglobinei — poate trece nesesizată de către bolnav și chiar de către medic. În aceste situații cercetarea spectroscopică a sîngelui va pune în evidență spectrele de absorbție caracteristice methemoglobinei. Datorită faptului că pentru apariția benzii de absorbție caracteristice este nevoie *in vitro* de concentrații mai mari de methemoglobină decît cele care *in vivo* produc pseudocianoza, se poate întîmpla ca spectroscopia să fie negativă, cu toată concentrația mare a methemoglobinei în sînge și în ciuda pseudocianozei și a tulburărilor generale de anemie. Aceasta impune mult discernămînt în interpretarea corectă a rezultatului cercetării spectrometrice a sîngelui unui bolnav supus tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză.

Scanned with OKEN Scanner

Merită menționată apariția methemalbuminei — un complex serin-hematinic — în sîngele bolnavilor tratați simultan cu pamachină și chinină, fără însă ca semnificația patologică a acesteia să fie elucidată.

Anemiile constituie unul dintre efectele secundare nedorite ale medicației antimalarice de sinteză, care fără a fi de gravitate deosebită, din punct de vedere fiziopatologic sînt deosebit de importante, deoarece studierea lor a permis elucidarea unui capitol de patologie sanguină de mare actualitate — enzimopatiile eritrocitare.

Interesant apare faptul că, deși asemănătoare structural, substanțele antimalarice de sinteză produc diferite tipuri de anemie — hemolitică, hiporegenerativă-aregenerativă sau megaloblastică —, cu mecanism de producere diferit.

Anemia hemolitică acută, recunoscută ca accident terapeutic al acestui tip de medicație încă de mult, a fost interpretată corect însă numai în ultimul deceniu.

Dintre etapele cele mai importante în descrierea și interpretarea acestui nou tip de accident terapeutic, merită subliniate două, și anume :

— descrierea — încă de acum 45 de ani — la negrii care urmau tratament antimalaric cu primachină a unei anemii acute de tip hemolitic ;

— constatarea — făcută acum 17 ani — a scăderii sau chiar a lipsei activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazice a serului acestor bolnavi.

Anemia acută constituie prima formă de deficiență în glucozo-6-fosfatdehidrogenază constatată și cercetată în literatură ; ea reprezintă punctul de plecare a cercetărilor care au avut ca rezultat descrierea a încă trei forme clinice ale acestei enzimopatii eritrocitare : (a) anemia hemolitică cronică ereditară nesferocitară, (b) favismul și (c) icterul grav al nounăscutului.

Primachina și pamachina — substanțe cu puternică acțiune oxidantă —, care din punct de vedere chimic sînt derivați de 8-aminochinoleină, administrate persoanelor cu deficit sau cu lipsa activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazei eritrocitare, declanșează crize hemolitice acute urmate de deglobulizare, ca efect al depășirii capacității de apărare antihemolitică și așa destul de deficitară.

Această enzimă eritrocitară, în condiții normale, intervine într-un lung șir de reacții biochimice, al căror rezultat îl reprezintă asigurarea unei cantități suficiente de glutation redus, substanță care asigură apărarea antihemolitică. Importantele funcții fiziologice ale glucozo-6-fosfatdehidrogenazei în metabolismul eritrocitului sînt conferite de lipsa

Scanned with OKEN Scanner

depozitelor de energie, fapt care impune procurarea energiei necesare hematiei, direct din glucoză. Ca urmare a acestor particularități biochimice, cea mai mare parte a glicolizei eritrocitare (circa 90%) se realizează pe calea anaerobă (calea Embden-Meyerhoff-Parnas) și în măsură foarte mică (circa 10%) pe calea oxidativă (ciclul pentozic Warburg-Horecker).

Pe calea oxidativă-pentozică este furnizată riboza, constituent principal al unor nucleotide esențiale, de tip purinic (acizi adenilici : adenozin-difosforic — ADP — și adenozin-trifosforic — ATP) și pirimidinic (codehidrazele I și II, respectiv NADPH și $NADPH_2$). Riboza intervine astfel atît în sinteza unor importante structuri macroergice furnizoare de energie (ADP, ATP), cît și în sinteza unor coenzime ale degradării oxidative pentozice a glucozei. Astfel, sistemul codehidrazic (NADPH, $NADPH_2$), pe lîngă funcția de donator de hidrogen, este și cofactor la două importante reacții :

— reducerea fierului trivalent al methemoglobinei în fier bivalent hemoglobinic, ceea ce are ca rezultat transformarea methemoglobinei în hemoglobină, redînd sau menținînd astfel în stare normală capacitatea funcțională de pigment respirator a hemoglobinei ;

— reducerea glutationului oxidat (GS-SG), sub influența enzimei glutationreductaza formîndu-se glutationul redus (GSH). Principala funcție metabolică a glutationului este cea de menținere a integrității morfofuncționale a hematiei, apărînd-o de denaturarea oxidativă la care este supusă de apa oxigenată care se formează continuu, în cantități mici, în interiorul hematiei.

Creșterea concentrației intracelulare a peroxidului de hidrogen (apa oxigenată) sau scăderea concentrației eritrocitare de glutation (în mod normal acest tripeptid se găsește în hematii în concentrație mare, de 75 mg/100 ml hematii) au ca urmare trei tipuri de modificări :

— transformarea hemoglobinei în methemoglobină ;

— distrugeri celulare, cu formare de corpi Heinz ;

— moartea prematură a celulei, respectiv hemoliza.

Atît manifestările clinice, cît și modificările biochimice și hematologice variază mult ca intensitate de la un individ la altul, în funcție de :

— doza de substanță administrată și durata tratamentului ; în condițiile terapeuticii moderne, administrarea substanțelor antimalarice de sinteză în tratamentul colagenozelor se întinde pe o durată mare, de ordinul lunilor și chiar al anilor, ceea ce creează condițiile necesare apariției

Scanned with OKEN Scanner

methemoglobinemiei și anemiei hemolitice la persoanele cu deficiență a activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazice a eritrocitelor ;

— gradul deficienței enzimatice eritrocitare ;

— sex ; mult mai frecvent fac anemie hemolitică prin acest mecanism bărbații ; afecțiunea fiind legată de cromozomul X, ei vor fi în toate cazurile deficienți totali, spre deosebire de femei, care pot fi și heterozigote (afectarea numai a unui cromozom X, celălalt putînd fi normal) ;

— existența factorilor favorizanți care accentuează intensitatea manifestărilor clinice și a modificărilor hematologice, ca de exemplu : stări însoțite de hipoxie sau de hipoglicemie, afecțiuni renale sau hepatice cronice, infecții acute etc.

Manifestările clinice ale acestui tip de accident terapeutic debutează la un interval variabil de la instituirea medicației antimalarice de sinteză, prin semne generale de anemie (ameteli, cefalee, paloare, astenie fizică și psihică) și prin semne de hemoliză. Bolnavii capătă apoi o tentă subicterică a conjunctivelor și tegumentelor, expresia creșterii bilirubinemiei, creștere efectuată pe seama celei indirecte, neconjugate. Examenul obiectiv poate decela la acești bolnavi splenomegalie moderată, iar explorările paraclinice pun în evidență modificări hematologice de tip anemie normocromă, prezența hemoglobinei în urină și creșteri semnificative ale urobilinei, urobilinogenului și uroeritrinei. Toate aceste caracteristici clinice, biochimice și hematologice definesc drept hemoltică, anemia care apare în cursul tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză din grupa derivaților 8-aminochinoleinici.

Cu toate că marea majoritate a bolnavilor cu deficit sau absență de glucozo-6-fosfatdehidrogenază trăiesc și mor fără vreo suferință legată de această afecțiune și că în multe cazuri nici cea mai atentă anamneză nu poate să evidențieze vreo suferință obiectivă sau subiectivă care să sugereze existența acestei enzimopatii eritrocitare, anamneza nu este totuși lipsită de importanță. Din contră, în unele cazuri ea poate evidenția manifestări de tip hemolitic cronic sau în puseuri, caracterizate prin : astenie fizică și psihică marcată, paloare a tegumentelor și mucoaselor, care se poate transforma ulterior în tentă brună-cenușie. Examenul obiectiv decelează la acești bolnavi un facies caracteristic de anemie hemolitică, moderată hepatosplenomegalie, care nu poate fi încadrată precis într-o entitate nosologică. Alteori, anamneza atentă poate să releve apariția acestor manifestări clinice după ingerarea unor produse vegetale ca : mazăre, sparanghel, ciuperci, fasole, *Vicia fava* (de unde și denumirea de

Scanned with OKEN Scanner

favism, acordată uneia dintre formele de manifestare a deficitului enzimatic eritrocitar).

În general, procesul hemolitic evoluează în etape, care corespund modificărilor eritrocitare care se produc sub influența tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză.

Într-o primă fază — *de hemoliză acută* —, care se instalează la cîteva zile de la instituirea acestui tip de medicație, bolnavii se plîng de dureri lombare și abdominale, de vărsături, au frisoane, care se însoțesc de alterarea stării generale. Ulterior, paloarea se transformă în culoare subicterică sau chiar icterică, urinile devin hipercrome datorită eliminărilor mari de urobilinogen, temperatura înregistrează creșteri care pot ajunge pînă la 40—41°. Substratul hematologic și bioumoral al acestor modificări îl constituie scăderea concentrației de hemoglobină și a hematocritului, apariția corpilor Heinz și a methemoglobinemiei, creșterea concentrației fierului seric și a bilirubinei sanguine.

Durata acestei faze este de 6—10 zile, după care urmează *faza de vindecare*, cînd manifestările clinice diminuează sau chiar dispar, iar constantele bioumorale și hematologice se normalizează.

Ca o particularitate biologică, ale cărei repercusiuni se reflectă pe plan terapeutic, menționăm faptul că în această fază tratamentul poate fi continuat, fără ca să apară sau să se accentueze manifestările clinice sau modificările biochimice și hematologice de hemoliză. Explicația acestui aspect constă în autolimitarea hemolizei, consecința faptului că hematiile tinere, rămase sau formate după distrugerea celor îmbătrînite, sînt mult mai rezistente la acțiunea hemolitică a substanței. Vîrsta de 60 de zile se consideră ca limita ce conferă hematiilor susceptibilitate la acțiunea hemolitică a substanțelor antimalarice de sinteză (ca și a oricărei substanțe care acționează prin mecanism enzimatic eritrocitar, de altfel) sau, din contră, rezistență. Din această cauză, după primul accident hemolitic acut, intensitatea episoadelor hemolitice scade mult, crizele hemolitice ulterioare putînd fi provocate numai prin distrugerea hematiilor de peste 60 de zile. Continuarea tratamentului poate să nu mai producă nici o manifestare clinică sau modificare hematologică de hemoliză. Reluarea administrării substanței respective după o pauză mai mare de 60 de zile determină la acești bolnavi apariția unui nou puseu hemolitic, asemănător cu precedentul atît ca formă de manifestare și modificări bioumorale și hematologice, cît și ca intensitate. Dacă se administrează timp îndelungat medicația antimalarică — așa cum de altfel se recomandă în tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul modern al colagenozelor —, atunci acțiunea hemolitică se poate exercita și asupra hematiilor mai tinere de 60 de zile, vîrsta hematiilor afectate fiind în general în raport invers proporțional cu doza. Echilibrul hematologic se stabilește, în aceste condiții, la vîrste tot mai mici ale hematiilor, care pot ajunge la 50—40 și chiar 30 de zile.

Compensarea prin hiperactivitate medulară a pierderilor eritrocitare survenite cu ocazia crizelor de hemoliză — ca mecanism de apărare a organismului — poate fi suficientă în situațiile în care episoadele hemolitice se produc la intervale mai mari de două luni. În cazurile în care crizele de hemoliză se repetă mai des decît la 60 de zile, mecanismul compensator nu mai este suficient, el fiind depășit de distrugerile mari și repetate din periferie. Creșterea eritropoiezei medulare, a numărului de reticulocite, apariția în sîngele periferic a macrocitelor și siderocitelor reprezintă expresia, pe plan hematologic, a efortului sistemului eritropoietic de compensare a pierderilor de hematii din cursul crizelor hemolitice. Hepatosplenomegalia, constatată în unele cazuri, are ca substrat fiziopatologic preluarea funcției eritropoietice de către ficat și splină, pe de o parte, și exagerarea funcției hemolitice a splinei, pe de altă parte.

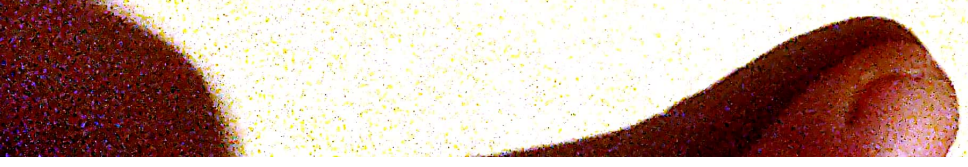
Nu trebuie omisă în interpretarea corectă a accidentelor hemolitice produse de substanțele antimalarice de sinteză nici posibilitatea apariției anemiei hemolitice la persoane cu activitate glucozo-6-fosfatdehidrogenazică eritrocitară normală, aceasta fiind indusă prin mecanism hemolitic direct de către substanțele care se administrează concomitent cu antimalaricele. Printre cele mai importante medicamente din acest grup sînt de menționat : sărurile de aur și salicilatul de sodiu, sulfamidele, criogenina — substanțe care se pot administra împreună uneori, în vederea potențării acțiunii antireumatice, analgezice sau antipiretice.

Tratamentul anemiei hemolitice acute induse de substanțele antimalarice de sinteză la persoanele cu deficit funcțional sau lipsa activității enzimatice a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei eritrocitare vizează atît aspectul profilactic, cît și pe cel curativ.

Profilactic : se va căuta să se evite, pe cît posibil, administrarea la acești bolnavi a tuturor substanțelor medicamentoase cu potențial hemolitic. În acest sens, sînt contraindicate :

— chimioterapicele : acidul paraaminosalicilic, derivații de nitrofuran, sulfamidele ;

— substanțele analgetice-antipiretice : fenacetina, fenazona, aminofenazona, acidul acetilsalicilic.



Curativ, pînă în prezent nu s-a reușit să se pună la punct o terapeutică patogenică, aceasta reducîndu-se numai la aspectul simptomatic. Se urmărește îndepărtarea factorilor care favorizează instalarea sau care agravează manifestările hematologice ; pe această linie este recomandabil să se înlăture factorii care produc hipoxie, să se corecteze eventuala hipoglicemie, ca și tulburările funcționale hepatice și renale. În ceea ce privește infecțiile asociate, acestea trebuie întotdeauna tratate, evitîndu-se însă tetraciclinele și cloramfenicolul — antibiotice cu un anumit potențial hemolitic.

Suprimarea medicației antimalarice este obligatorie, în funcție de gravitatea manifestărilor clinice și de modificările bioumorale și hematologice (valoarea hematocritului, concentrația hemoglobinei etc.). Se va administra sînge în cantități corespunzătoare distrucției eritrocitare. În cazurile grave, cu hemoliză mare, singurul mijloc capabil să salveze viața bolnavului s-a dovedit exsanguinotransfuzia.

În condițiile terapeutice moderne, cînd medicația antimalarică de sinteză se folosește în tratamentul unor colagenoze și chiar în terapia malariei, în doze moderate, numai rareori se constată accidente grave de tip hemolitic. În majoritatea cazurilor, manifestările clinice sînt minime și în multe cazuri acestea nu sînt corelate cu medicația respectivă. Astfel, anemia poate fi pusă pe seama altor cauze, iar modificările de culoare ale tegumentelor și mucoaselor sînt atribuite afecțiunilor bronhopulmonare cronice.

Întotdeauna trebuie avut în vedere faptul că în lume există peste 100 de milioane de purtători ai acestei enzimopatii eritrocitare, ceea ce reprezintă circa 3% din totalul populației globului, cu o incidență mai crescută pentru unele rase și regiuni geografice. Cu toate acestea, numai la un număr infim de mic boala are o exprimare pe plan clinic sau hematologic.

Anemia megaloblastică — întîlnită în cursul administrării pirimetaminei — a ridicat interesante probleme de ordin etiopatogenic, elucidarea acestora contribuind la lămurirea mecanismului de acțiune antiparazitară a acestei substanțe.

Studii efectuate pe voluntari sănătoși au scos în evidență faptul că jumătate dintre aceștia făceau anemie megaloblastică după 7 săptămîni de tratament, timp în care primeau zilnic cîte o doză de 25 mg pirimetamină (dozele antimalarice sînt de 25 mg pe săptămînă, administrate în scop profilactic, și ceva mai mari, ca tratament radical al febrei terțe maligne).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestată clinic prin anorexie, gingivită, diaree, astenie fizică marcată, cefalee, tremurături, pigmentarea tegumentelor, anemia megaloblastică indusă de pirimetamină amintește sindromul digestiv și neuroanemic al anemiei megaloblastice produse de carența de vitamină B_{12} sau de acid folic. Explicația acestei asemănări constă în capacitatea pirimetaminei sau a unui metabolit al său de a interfera cu metabolismul acidului folic, privînd astfel procesul de sinteză a acizilor nucleici (în special a celor cu bază pirimidinică) de o componentă principală metabolică, a cărei repercusiune o constituie alterarea procesului de maturare celulară. Cum dintre elementele celulare eritrocitele sînt cel mai mult afectate tabloul hematologic va fi dominat de modificări ale maturației seriei eritrocitare: apariția unor forme celulare cu dimensiuni mari — megalociți, megaloblaști. Celelalte serii (leucocitară, trombocitară) suferă mai puțin în lipsa acidului folic, ducînd numai la modificări cantitative (leucopenie granulocitopenie, trombocitopenie), și nu la modificări calitative, ca la seria eritrocitară.

Suprimarea tratamentului cu pirimetamină are ca urmare dispariția manifestărilor clinice și normalizarea tabloului hematologic în foarte scurt timp.

În interpretarea corectă a acestui tip de accident terapeutic trebuie avut în vedere faptul că anemia megaloblastică apare la doze foarte mari, rareori întîlnite în terapeutica modernă. Există însă posibilitatea ca la bolnavi cu tulburări preexistente ale metabolismului acidului folic și vitaminei B_{12} administrarea acestei substanțe să accentueze perturbarea metabolică, putînd conduce la apariția manifestărilor clinice și a modificărilor hematologice caracteristice carenței acestor doi factori.

Revenirea la normal a tabloului sanguin și dispariția tabloului clinic făcîndu-se destul de repede, în raport cu întreruperea administrării substanței respective, nu necesită măsuri curative deosebite.

Anemia hiporegenerativă-aregenerativă — rareori întîlnită în practica terapeutică modernă — are însă un prognostic mai puțin benign decît tipurile precedente de anemie.

Observată după tratamente îndelungate și cu doze mari de clorochină și mepacrină, anemia aregenerativă recunoaște un mecanism de producere particular, deosebit de cel al anemiei hemolitice acute sau megaloblastice induse de celelalte substanțe antimalarice de sinteză.

Datorită faptului că în măduva hematogenă se realizează concentrații mari de mepacrină și clorochină, ca și în hematii de altfel (unde concen-

Scanned with OKEN Scanner

trația este de două ori mai mare decît în plasmă), pe de o parte, și eliminării lente, pe de alta, există posibilitatea ca aceste substanțe să-și exercite acțiunea toxică direct asupra acestor structuri. Prin mecanism toxic direct sau prin mecanism alergic (idiosincrazie), aceste substanțe pot duce la deprimarea marcată a hematopoiezei, în special a seriei eritrocitare, cu evoluție fatală. Intervenția rapidă cu transfuzii și corticoterapie poate recupera bolnavul respectiv, care va trebui să evite, pentru tot restul vieții, administrarea oricărei substanțe antimalarice, dat fiind potențialul acestora de a produce anemie prin diferite mecanisme.

Leucopenia — mai mult incident terapeutic decît accident — este relativ frecvent întîlnită în cursul tratamentelor de lungă durată cu substanțe antimalarice de sinteză. În general, după 3—4 săptămîni de la instituirea acestei medicații numărul leucocitelor din sîngele periferic poate scădea cu 500—1 500 de elemente/mm^3 față de valorile inițiale. Cînd această scădere ajunge la 5 000—4 500 de elemente/mm^3, atunci tratamentul trebuie suprimat pentru 5—7 zile, timp suficient pentru refacerea cantitativă a leucocitelor. În rare cazuri se poate ajunge la agranulocitoză, situație în care administrarea substanței respective trebuie contraindicată pentru toată viața.

În explicarea leucopeniei, merită reținuți doi factori :

— concentrarea acestor substanțe în leucocite (de 100—200 de ori mai mult decît în plasmă și de 50—100 de ori mai mult decît în hematii) ;

— intrarea în reacție a majorității substanțelor antimalarice de sinteză (mepacrina, clorochina etc.) cu nucleinații și cu nucleoproteinele.

Aceste două proprietăți farmacodinamice conferă acestui tip de substanțe capacitatea de a exercita acțiunea toxică directă asupra leucocitelor (în special asupra granulocitelor), pe de o parte, și de a interfera cu procesul de maturare, diferențiere și chiar de geneză a elementelor seriei albe, pe de altă parte.

În alte cazuri, în prima lună de tratament și chiar după aceea, bolnavii care urmează cura cu primachină și proguanil prezintă leucocitoză, numărul leucocitelor din sîngele periferic depășind cu 1 000—2 000 de elemente/mm^3 pe cel dinaintea instituirii acesteia.

Trombocitopenia — mult mai rar întîlnită în raport cu anemia și leucopenia — este de mică importanță și nu ridică problema suprimării tratamentului sau a modificării posologiei.

Fără manifestări clinice, scăderea numărului trombocitelor din sîngele circulant constituie, de cele mai multe ori, o constatare făcută cu ocazia

Scanned with OKEN Scanner

examenului hematologic la bolnavii care urmează un tratament îndelungat cu substanțe antimalarice de sinteză.

Mecanismul de producere a trombocitopeniei este, foarte probabil, legat de capacitatea acestor substanțe de a interfera cu metabolismul acidului folic, perturbînd astfel sinteza acizilor nucleici și a nucleoproteinelor. În plus, derivații de aminochinoleină intră în reacție cu nucleinații și cu nucleoproteinele, după formarea acestora.

Hemoglobinuria este întîlnită, mai ales, în asociere cu anemia hemolitică acută indusă de plasmochin. Ea este rezultatul lizei hematiilor, cu eliberarea în sîngele circulant a conținutului său. Cum hemoliza este în general moderată, numai în mod excepțional se creează condiții favorabile precipitării cantităților mari de hemoglobină la nivelul tubilor renali ; de obicei, hemoglobina rezultată din distrugerea prematură a hematiilor se elimină prin urină, fără să antreneze modificări patologice ale diferitelor organe și sisteme.

Porfirinuria a fost semnalată în cursul tratamentului cu substanțe antimalarice de sinteză, însă cu incidență foarte mică.

În vederea interpretării corecte a locului pe care porfirinuria îl ocupă în cadrul patologiei medicamentoase legate de substanțele antimalarice, trebuie avute în vedere două eventualități :

— eliminarea urinară de porfirine poate surveni în cadrul hemolizei, în anemiile hemolitice eliminîndu-se prin urină, ca și prin scaun de altfel, cantități apreciabile de coproporfirine I. În această situație patologică, ritmul eliminării urmează evoluția bolii hemolitice : în perioada de stare este mult crescut, scăzînd pînă la dispariție în perioadele de remisiune ;

— eliminarea porfirinelor prin urină poate fi expresia tulburării metabolismului porfirinic, indusă de medicația antimalarică de sinteză ; ar fi vorba, în acest caz, de o porfirie secundară toxică. De altfel, s-a emis ipoteza conform căreia acțiunea antimalarică a uneia dintre substanțele de sinteză — proguanilul — se datorește perturbărilor pe care le produce în metabolismul porfirinic al plasmodiilor complexul proguanil + cupru, structură foarte asemănătoare cu a porfirinelor naturale. S-au descris însă și accese de porfirie acută intermitentă declanșate de medicația antimalarică (chinina și substanțele de sinteză).

Întrucît în timpul tratamentului, chiar de lungă durată, cu substanțe antimalarice de sinteză, porfirinuria este mai mult o constatare de laborator, fără manifestări clinice patologice, aceasta nu ridică probleme

deosebite, dispărînd la scurt timp de la suprimarea administrării substanței respective.

Tulburările funcționale renale se pot întîlni uneori, mai ales în cazul tratamentelor de lungă durată sau cînd se folosesc doze mari de substanțe antimalarice de sinteză. Acestea se caracterizează prin hematurie, cilindrurie și numeroase epitelii în urină, modificări care apar izolate sau asociate. Numai în puține cazuri tulburările morfofuncționale renale sînt atît de accentuate, încît să aibă expresie clinică.

Hematuria reprezintă consecința acțiunii iritante pe care substanțele antimalarice o exercită asupra epiteliului glomerular, fapt ce permite traversarea filtrului glomerular de către un număr mai mare de hematii decît în mod normal. În plus, aceeași acțiune toxică-iritativă directă pe care aceste substanțe o exercită asupra tubilor renali explică imposibilitatea resorbției eritrocitelor ajunse la acest nivel, astfel încît în urina definitivă apar într-un număr mult mai mare decît în mod normal. Hematuria minutată pune în evidență eliminări de eritrocite mai mari de 2—10 ori decît valorile normale (pînă la 10 000 de elemente/min.).

Cilindruria — puțin importantă în majoritatea cazurilor — reprezintă o modificare renală care trădează existența unei acțiuni iritative tubulare. Patologică prin cantitate, cilindruria depășește rareori 2 000—3 000 min. la proba Addis-Hamburger, în general ea conținînd elemente care și în mod normal se elimină prin urina definitivă. În cazurile în care iritația tubulară este intensă și de durată, în urină pot apărea cilindri leucocitari, care atestă și existența unei infecții urinare, fără legătură cu tratamentul antimalaric. Eliminarea de celule epiteliale în număr mare poate avea aceeași semnificație ca și a cilindrilor leucocitari.

În interpretarea corectă a tulburărilor morfofuncționale renale produse de substanțele antimalarice de sinteză trebuie avut, totdeauna, în vedere faptul că aceste substanțe se elimină ca atare sau sub formă de metaboliți, prin urină, ceea ce face ca la nivel glomerular și tubular să se realizeze concentrații ridicate din substanțele respective, avînd drept consecință acțiunea iritantă-toxică asupra acestor structuri. În cazul mepacrinei (dar nu numai al ei) au fost decelate în urină cantități semnificative de substanță încă 2 luni de la întreruperea tratamentului. În situațiile în care tulburările renale sînt accentuate, este recomandabil să se efectueze acidifierea urinii prin administrarea clorurii de amoniu (Diurocard, hidroclorotiazidă), deoarece în condițiile unui pH urinar acid eliminarea substanțelor antimalarice este crescută. (În schimb, alcalinizarea

urinii cu ajutorul bicarbonatului de sodiu reduce mult eliminarea urinară a acestor substanțe).

Indiferent de tipul tulburării renale induse de medicația antimalarică de sinteză, aceasta dispare la scurt timp după întreruperea administrării substanței respective, fără să impună un anumit tratament corectiv.

Tulburările cardiovasculare pot apărea în cazul folosirii dozelor mari (așa cum se utilizau în formele grave de malarie) : *vasodilatație periferică*, modificare vasomotorie care poate antrena *scăderea presiunii arteriale*, *bradicardie*, *întîrzierea conducerii atrioventriculare* (bloc atrioventricular de diferite grade), *scăderea forței de contracție a cordului*, *scăderea debitului cardiac*. La doze moderate, în general nu apar manifestări cardiovasculare, în afara bradicardiei, care nu este supărătoare.

Vasodilația și hipotensiunea arterială recunosc ca mecanism de producere acțiunea deprimantă pe care substanțele antimalarice de sinteză o exercită asupra centrilor vasomotori bulbari. În schimb, scăderea frecvenței cardiace și a debitului cardiac constituie expresia acțiunii periferice — cardiace — a acestor substanțe. De la chinină, ca și de la izomerul său dextrogir — chinidina —, substanțele antimalarice de sinteză au mai păstrat acțiunea deprimantă asupra funcțiilor de conducere și asupra funcției contractile a cordului. Exagerarea primei acțiuni duce la bradicardie și chiar la instalarea diferitelor grade de bloc atrioventricular, iar a celei de-a doua, la scăderea forței de contracție a fibrei miocardice. În explicarea mecanismului de producere a hipotensiunii ortostatice s-a emis ipoteza afectării centrale simpatice, mecanismele compensatorii vasoconstrictoare nemaifiind posibile în aceste condiții. De altfel, substanțele antimalarice de sinteză au fost încercate experimental, pe animal, și chiar în terapeutică, în tratamentul unor aritmii în care, din diferite motive, chinidina nu se putea administra. Rezultatele au fost însă sub așteptări, ceea ce a făcut ca acest tratament să nu se generalizeze, substanțele antiaritmice moderne fiind cu mult superioare acestora.

Interesantă ca aspect teoretic și utilă sub raport practic terapeutic s-a dovedit instalarea toleranței față de unele dintre efectele secundare nedorite ale substanțelor antimalarice de sinteză, în special față de manifestările digestive. S-a constatat că intervalele care nu depășesc două zile constituie cea mai bună ritmicitate pentru menținerea toleranței, modalitate terapeutică ce poate fi adaptată — la nevoie — și în cazul tratamentului de lungă durată cu acest tip de medicație (așa cum este cazul bolilor de colagen).

Scanned with OKEN Scanner

Inhibarea colinesterazei — acțiune farmacodinamică ce poate explica unele dintre efectele secundare nedorite ale substanțelor antimalarice de sinteză (tulburările digestive și cele cardiovasculare, în special) —, este de luat în considerație mai ales la persoanele cu miastenie.

★

Instituirea medicației antimalarice de sinteză și alegerea celei mai utile substanțe necesită mult discernămînt, în vederea valorificării la maximum a acțiunii favorabile în colagenopatii (al căror mecanism nu este încă elucidat) și a reducerii la minimum a efectelor secundare nedorite. În acest sens, aceste substanțe trebuie administrate cu prudență, sub control atent medical, la bolnavii cu diferite tulburări neuropsihice, la cei cu suferințe digestive de tip ulceros, la cei cu nefropatii cronice și la persoanele cu anemie nejustificată sau a cărei cauză este încă necunoscută, deoarece aceste cazuri pot ascunde un deficit enzimatic eritrocitar, susceptibil de a fi accentuat prin administrarea substanțelor antimalarice de sinteză.

Scanned with OKEN Scanner

ACŢIUNI ADVERSE ALE MEDICAŢIEI ENZIMATICE

HIALURONIDAZA

(Tilase, Hiason)

Generalităţi. Atribuirea denumirii de „factor de difuziune" hialuronidazei este justificată de importantul său rol în păstrarea funcţiei de barieră a ţesutului conjunctiv, funcţie fiziologică ce se află sub dependenţa sistemului biologic hialuronidază-acid hialuronic.

Plecîndu-se de la funcţiile fiziologice ale hialuronidazei, s-a încercat utilizarea sa în terapeutică, atunci cînd se urmăreşte creşterea permeabilităţii (substanţei fundamentale, capilare etc.), respectiv difuzarea în ţesuturi a unor substanţe administrate în scop terapeutic. În cazul introducerii accidentale în ţesuturi a unor substanţe toxice, administrarea hialuronidazei este urmată de diluarea substanţei şi creşterea difuziunii acesteia, ceea ce permite o mai rapidă resorbţie a sa şi, respectiv, scăderea acţiunii toxice locale a substanţei respective.

Acţiunea principală — creşterea permeabilităţii substanţei fundamentale —, ca şi multe dintre efectele secundare nedorite ale hialuronidazei au un mecanism de producere comun, în unele situaţii (hematoame, prezenţa exsudatelor în diferite cavităţi) acţiunea fiind dorită, pe cînd în altele (procese infecţioase, neoplasme), din contră, poate fi nedorită, constituind un accident terapeutic.

Permeabilitatea capilară se află sub dependenţa a doi factori :

a) vîscozitatea substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv (cu cît aceasta este mai mare, cu atît permeabilitatea capilară este mai mică) şi

b) spaţiul de difuziune perifibrilar (spaţiul dintre fibrele colagene şi substanţa fundamentală, cu diametrul de 0,1—0,5 microni).

Primul factor este interesat în toate procesele inflamatorii acute sau cronice (localizate sau generalizate), cînd încărcarea sectorului interstiţial

Scanned with OKEN Scanner

se datorește creșterii activității factorilor de difuziune responsabili de depolimerizarea mucopolizaharidelor substanței fundamentale.

Al doilea factor este important în condiții normale sau chiar în condiții patologice, dar în afara procesului inflamator, asigurînd circulația electroliților și a substanțelor nutritive înspre celule și eliminarea metaboliților celulari în torentul circulator. În cazul supraîncărcării acestui compartiment, prin modificări biochimice sau hidrodinamice ale mediului intern, se produce edem neinflamator.

Țesutul conjunctiv își exercită rolul său de substanță fundamentală datorită echilibrului realizat în cadrul sistemului biochimic enzimă-substrat, reprezentat de hialuronidază-acid hialuronic. Atunci cînd echilibrul este perturbat, *primum movens* fiind creșterea activității hialuronidazei, acidul hialuronic (format din polimeri de acid glicuronic și acetilglucozamină) se depolimerizează, micșorînd vîscozitatea și mărind permeabilitatea substanței bazale. Aceste modificări au ca urmare facilitarea schimburilor dintre țesutul conjunctiv și cel vascular și favorizarea răspîndirii pe o suprafață mare a microbilor, toxinelor etc.

Medicația antiinflamatorie nespecifică își exercită acțiunea prin scăderea capacității funcționale a hialuronidazei.

Din punct de vedere teoretic, inhibarea hialuronidazei se poate face prin trei mecanisme, și anume :

a) inhibarea competitivă a acesteia prin substanțe cu structură chimică asemănătoare, care acționează asupra aceluiași substrat reactiv — acidul hialuronic ; în acest caz, acțiunea enzimei nu se mai poate manifesta, chiar dacă concentrația sa este normală sau crescută.

Prin acest mecanism își exercită acțiunea antihialuronidazică heparina și o serie de derivați sintetici ai acidului hialuronic :

b) inactivarea enzimei, fie prin formarea cu diferite grupări chimice a unor complexe inactive, fie prin înglobarea enzimei în alte structuri complexe, în care hialuronidaza își pierde individualitatea și, ca urmare, și acțiunea. Cum această reacție poate fi reversibilă sau nu, la fel și acțiunea acestor factori antihialuronidazici poate fi reversibilă, ca în cazul sărurilor metalelor grele (de aur — de exemplu acidul aurintricarboxilic), sau ireversibilă, ca în cazul fenolilor ;

c) inactivatori serici specifici (gammaglobuline) și nespecifici.

Perturbarea echilibrului sistemului biologic acid hialuronic-hialuronidază se poate produce terapeutic prin scăderea primului termen, enzima fiind lipsită de substratul asupra căruia acționează (cazul medicației glu-

Scanned with OKEN Scanner

cocorticoide), sau prin afectarea celui de-al doilea termen al sistemului — hialuronidaza (cazul medicației citostatice).

Derivații glucocorticoizi exercită acțiune inhibantă asupra mastocitelor, elemente celulare care produc cea mai mare parte a acidului hialuronic, unul dintre mucopolizaharidele substanței fundamentale. Ca urmare, scade foarte mult concentrația acidului hialuronic în țesuturi. (Cercetări de histochimie au demonstrat scăderea importantă a substanței metacromatice hialuronidazosensibile în urma tratamentului corticoid.) Astfel, acțiunea cortizonului și a derivaților săi se exercită în fazele incipiente ale procesului de sinteză a substanței fundamentale, și anume chiar asupra sursei substanței fundamentale.

Salicilații și fenilbutazona își exercită acțiunea antiinflamatorie inhibînd sinteza polizaharidelor țesutului conjunctiv, prin reducerea sintezei glucozo-amino-6-fosfatului. În plus, aminofenazona inhibă fosforilarea aneurinei spre cocarboxilază, scăzînd astfel metabolismul intermediar glucidic.

Substanțele citostatice — a căror acțiune antiinflamatorie este cunoscută de mult, dar abia în ultimii ani studiată sistematic — au o puternică acțiune antihialuronidazică.

Privită prin prisma acestor date de histochimie, farmacodinamie și histoenzimologie, diminuarea, blocarea sau preîntîmpinarea creșterii permeabilității capilare — prima manifestare a procesului inflamator — vor avea ca urmare reducerea tuturor celorlalte componente ale inflamației : diapedeza, infiltrația, proliferarea și cicatrizarea.

Explicația particularității acțiunii substanțelor antiinflamatorii constă în existența unei multitudini de factori care apar ca mediatori ai procesului inflamator : histamina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), diferite polipeptide (bradikinina, kalidina etc.), acetilcolina, diferite endoenzime etc.

În utilizarea terapeutică, hialuronidaza își găsește indicații în acele cazuri în care se urmărește introducerea în țesutul subcutanat a unor cantități mari de soluții saline sau glucozate, fără să producă iritație locală.

Injectarea unor cantități mari din aceste soluții este posibilă prin adăugarea la 1 l soluție a conținutului unei fiole de hialuronidază.

Hialuronidaza utilizată în terapeutică se prepară din țesut testicular, acesta, alături de unele microorganisme și veninul unor șerpi, caracterizîndu-se printr-o înaltă activitate enzimatică de tip hialuronidazic.

Aprecierea activității hialuronidazei se face prin două metode :

— capacitatea enzimei de a reduce vîscozitatea unei soluții de acid hialuronic, în acest caz exprimarea se face în unități de vîscozitate ;

— capacitatea enzimei de a scădea turbiditatea unei anumite suspensii coloidale de acid hialuronic și proteine ; exprimarea se face de astădată în unități de reducere a turbidității.

Preparatele de hialuronidază destinate terapeuticii se prezintă în fiole care conțin enzima purificată, liofilizată, în doze de 150 și 500 unități de vîscozitate sau 150 și 1 500 unități de reducere a turbidității.

Pentru corecta individualizare a tratamentului, este recomandabil să se țină seama, întotdeauna, de corespondența diferitelor moduri de exprimare a activității hialuronidazei, atunci cînd se folosesc preparate ale mai multor case de medicamente. Astfel, 150 unități de reducere turbidimetrică corespund unei activități enzimatice de 500 unități vîscozimetrice.

În utilizarea terapeutică trebuie să se țină seama de faptul că această creștere a permeabilității substanței fundamentale, utilă în multe situații, poate fi dăunătoare în altele. Astfel, introducerea într-un focar inflamator sau în imediata sa vecinătate poate favoriza extinderea infecției. În zonele învecinate cu procesele inflamatorii active, reacția protectoare, de apărare, care realizează limitarea procesului respectiv, este neutralizată de hialuronidaza injectată dinafară, a cărei acțiune este, din contră, de extindere a procesului infecțios.

De asemenea în tumorile neoplazice este contraindicată utilizarea factorului de permeabilitate, deoarece, prin modificările locale produse, poate facilita diseminarea în organism a celulelor neoplazice.

Manifestări alergice. S-au citat rare cazuri de *reacții alergice* după injectarea de hialuronidază, manifestate prin : erupții cutanate (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase), ascensiune termică, adenopatie loco-regională. Fiind însă de mică intensitate și retrocedînd spontan, aceste tulburări nu pun probleme deosebite de terapeutică. La nevoie, se poate face apel la medicația antihistaminică de sinteză pentru grăbirea dispariției manifestărilor alergice.

Mecanismul de producere a reacțiilor de tip alergic constatate după administrarea de hialuronidază poate fi atribuit activității antigenice a enzimei (posibilă) sau unor produși de degradare locală cu capacitate antigenică.

Pentru valorificarea deplină a acțiunii hialuronidazei se recomandă prepararea extemporanee a soluției și injectarea sa în maximum 30 de minute. Aceasta deoarece, în soluție, activitatea enzimei scade pînă la

Scanned with OKEN Scanner

dispariție în această perioadă de timp, spre deosebire de pulbere, care, fiind liofilizată, își menține activitatea timp nelimitat.

Tot în vederea evitării reducerii activității enzimatice este obligatorie spălarea seringilor cu apă distilată, deoarece orice altă substanță (alcool, tinctură de iod etc.) poate scădea semnificativ eficacitatea terapeutică.

În indicarea administrării hialuronidazei pentru grăbirea resorbției diferitelor soluții injectate subcutan sau intramuscular, este bine să se țină seama de faptul că pH-ul optim al acțiunii enzimei este cuprins între 4 și 7,5 (slab și foarte slab alcaline) ; substanțele foarte acide sau cu un grad accentuat de alcalinitate inactivează hialuronidaza, ceea ce face ca, în cazul pătrunderii accidentale a acestora în țesutul muscular sau subcutan, hialuronidaza să fie ineficace.

TRIPSINA ȘI CHIMOTRIPSINA

Enzime pancreatice cu mare activitate proteolitică, tripsina și chemotripsina sînt produse de pancreas sub formă inactivă, de proenzime — tripsinogen și chemotripsinogen. Activarea tripsinogenului se face sub influența enterokinazei (enzimă secretată de mucoasa intestinală), formarea tripsinei inducînd, la rîndul său, transformarea chemotripsinogenului în chemotripsină activă. Acest mecanism este demonstrat de faptul că efectul proteolitic al celor două enzime nu se manifestă decît în intestinul subțire, după contactul cu enterokinaza. Semnificația biologică a acestor complexe mecanisme de activare este corelată cu înalta activitate peptică a acestor enzime, care protejează astfel pancreasul de autodigestie.

De altfel, tot ca un mecanism de apărare a diferitelor structuri tisulare, apare și existența unor inhibitori specifici în celulele vii, ceea ce conferă acestora rezistență la acțiunea endopeptidazelor pancreatice.

Efectul proteolitic al tripsinei și chemotripsinei este cunoscut de mult timp, acestea fiind folosite la început în administrarea orală, în vederea favorizării digestiei proteinelor, iar în unele cazuri izolate, în tratamentul local pentru eliminarea detritusurilor tisulare.

Obținerea acestor enzime în stare purificată, în condițiile unei perfecte standardizări, a lărgit sfera indicațiilor lor terapeutice. Astfel, în administrarea pe cale externă sau parenterală, tripsina și chemotripsina au multiple acțiuni, dintre care cele mai importante sînt :

— distrugerea țesuturilor necrozate, la acest nivel neexistînd inhibitori naturali ; indiferent de modul de administrare, în doze terapeutice aceste enzime nu au nici o acțiune asupra țesuturilor vii ;

Scanned with OKEN Scanner

— activarea fibrinolizei și participarea, în mod egal, la scindarea proteinelor țesutului necrotic, aminoacizii rezultați exercitînd un efect favorabil asupra procesului de regenerare și grăbind în acest fel vindecarea plăgii ;

— crearea condițiilor locale favorabile pentru acțiunea antibioticelor (în special a penicilinei), prin inhibarea hialuronidazei și a penicilinazei ;

— împiedicarea infecțiilor secundare, ca urmare a privării diferitelor bacterii de mediul lor de cultură, reprezentat de detritusurile celulare.

Preparatele folosite în terapeutică sînt :

— *chimotripsina*, care se prezintă sub formă de pulbere, în flacoane conținînd 1 g amestec de chemotripsină și glicocol ;

— *tripsina*, prezentată sub formă de pulbere în flacoane conținînd 50 mg substanță activă pentru terapia locală (Triptar, Triptur, Tripsine, Empicratin) sau de suspensie de tripsină cristalizată, liofilizată în ulei de măsline (Tripsine-retard), în fiole a 1 ml care conțin 5 mg substanță activă, pentru administrarea exclusiv parenterală.

În utilizarea terapeutică, tripsina și chemotripsina pot produce unele efecte secundare nedorite, care, chiar dacă nu sînt grave, sînt neplăcute și supărătoare pentru bolnav. Dintre acestea mai importante sînt manifestările alergice, cardiovasculare și tulburările hemoragipare.

Manifestările alergice apar, mai ales, în situațiile în care se administrează cantități mari de enzime în cavități închise. Este cazul injectării tripsinei și, mai rar, a chemotripsinei în cavitățile pleurale, cu care ocazie se produce eliberarea masivă de substanțe peptidice, rezultate din acțiunea proteolitică locală ; acestea se comportă ca structuri străine, declanșînd reacții alergice cu manifestări de hipersensibilizare de tip imediat.

Intervenția tripsinei și chemotripsinei se situează, în complexul lanț reacțional biochimic proteolitic, la nivelul albumozelor și peptonelor, uneori acționînd și asupra albuminelor nedigerate ; degradarea acestor structuri se face pînă la peptide și chiar pînă la aminoacizi. Spectrul de acțiune al chemotripsinei este mai larg decît acela al tripsinei în procesul proteolitic, avînd în plus și o acțiune mucolitică, utilă în multe situații patologice.

Prin acțiunea lor specifică, de enzime proteolitice, tripsina și chemotripsina produc lichefierea exsudatelor din cavități, a proteinelor coagu-

Scanned with OKEN Scanner

late, exercită o acțiune de curățire a plăgilor de puroi și țesuturi necrozate. Din punctul de vedere al intensității acțiunii, chemotripsina s-a dovedit mai activă și mai puțin toxică decît tripsina. Dintre toți derivații chemotripsinei (alfa, delta, eta, theta) cel mai activ și mai stabil — și de aceea singurul utilizat în terapeutică — este alfachemotripsina.

Explicația apariției manifestărilor alergice în urma administrării acestor enzime este legată de acțiunea nespecifică de distrugere a reziduurilor proteice sau de liza unor substanțe proteice cu activitate specifică. Unele dintre aceste molecule polipeptidice rezultate prin hidroliza proteinelor sub influența tripsinei și a chemotripsinei este posibil să exercite, pe lîngă o acțiune biologică utilă, de stimulare a mijloacelor de apărare locală, și o acțiune de tip sensibilizant-alergic.

În sprijinul acestui punct de vedere pledează existența unor procese biochimice asemănătoare, ca de exemplu activitatea trombinei în urma hidrolizei enzimatice a unui peptid din molecula de protrombină, activarea tripsinei din tripsinogen și a chemotripsinei din chemotripsinogen.

Dintre *manifestările alergice* care apar în cursul tratamentului cu aceste enzime, mai frecvente sînt *erupțiile cutanate* (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase), *ascensiunea termică* (38—39°), *frisoanele*, *dispneea*. Acestea se produc fie ca urmare directă a eliberării în circulație a unor proteine insuficient degradate, fie a eliberării de histamină în cantitate mare, expresie a reacției antigen-anticorp.

Raritatea manifestărilor clinice de tip alergic este explicată prin inducerea, sub influența tratamentului enzimatic proteolitic, a formării de antiproteaze, care blochează substanțele polipeptidice responsabile de reacția de hipersensibilizare. Prin același mecanism se pare că tripsina și chemotripsina își exercită acțiunea antiinflamatorie, în acest caz antiproteazele inactivînd polipeptidele responsabile de modificările inflamatorii (leucotoxina, pirexina, exsudina, necrozina etc.).

Pentru evitarea accidentelor de tip alergic, este recomandabil ca, atunci cînd se folosesc doze mari de enzime proteolitice, în special în cavități, să se administreze în prealabil substanțe antihistaminice de sinteză, preferabil prometazina (Romergan, Fenergan), în administrarea parenterală sau orală, cu 1—2 zile înainte de instituirea medicației enzimatice.

Manifestările cardiovasculare pot apărea numai în cazurile în care enzimele proteolitice se injectează intravenos. Realizarea unei concentrații

mari de tripsină și chemotripsină în circulația generală poate produce degradarea anumitor proteine plasmatice, care să declanșeze modificări vasomotorii importante ; *scăderi moderate tensionale, palpitații, tahicardie,* senzația de valuri de căldură, tranzitorii, se pot întîlni și în cazul administrărilor intramusculare ale acestor enzime, ca urmare a introducerii accidentale a soluției respective într-un vas arterial sau venos. Introducerea intravenoasă poate fi urmată de *prăbușire tensională,* cu instalarea colapsului — unul dintre cele mai grave accidente terapeutice imputabile acestui tip de medicație. Din acest motiv este contraindicată calea intravenoasă de administrare a tripsinei și a chemotripsinei, recomandîndu-se urmărirea atentă a modului de introducere a acestora intramuscular, astfel încît să fie evitată injectarea accidentală într-un vas de sînge.

Tulburările hemoragipare pot apărea prin afectarea diferiților factori care participă în procesul de coagulare. Astfel, intervenind drept catalizator în transformarea fibrinogenului în fibrină, tripsina produce coagularea intravasculară a sîngelui ; aceasta se întîmplă la doze mici, cînd coagularea intravasculară este foarte intensă, spre deosebire de dozele mari, care sînt responsabile de incoagulabilitatea sîngelui, ca urmare a proteolizei intense a fibrinogenului. Cercetările *in vitro* au demonstrat capacitatea tripsinei și a chemotripsinei de a dizolva fibrina deja formată și de a inhiba factorii antifibrinolitici din plasmă.

În condiții normale, prezența în sînge a inhibitorilor tripsinei și chemotripsinei asigură menținerea unui anumit grad de coagulabilitate a sîngelui. Existența acestor inhibitori naturali, face imposibilă cercetarea tripsinemiei (sau a activității tripsinice a serului) și folosirea ei ca test funcțional pancreatic așa cum, spre deosebire de amilază, care, nefiind inactivată în sînge, poate exprima o anumită stare funcțională a pancreasului exocrin (mai ales în pancreatita acută hemoragică, unde amilazemia constituie oglinda fidelă a acestei condiții patologice).

Senzația de arsură pe care o percep bolnavii la locul de aplicare a enzimelor proteolitice poate fi pusă în legătură cu modificările hidroionice care se produc local, pînă la uniformizarea pH-ului alcalin al soluțiilor respective cu cel al mediului intern (activitatea maximă a celor două enzime se exercită la pH = 8).

Ținîndu-se seama de indicațiile terapeutice ale medicației enzimatice proteolitice și respectîndu-se măsurile de prevedere pentru evitarea accidentelor terapeutice de tip alergic, se realizează valorificarea deplină a acțiunii acestor substanțe și lărgirea indicațiilor terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Chimotripsina se administrează extern, sub formă de pulbere, pulverizată direct pe suprafața lezată ; fiind inactivată în cîteva ore, se recomandă să se repete administrarea sa la interval de 3—4 ore, timp de 3—4 zile, la nevoie chiar mai mult, pînă la apariția țesutului de granulație.

În oftalmologie, soluția de chemotripsină 1/5 000 acționează asupra fibrelor zonulare și asupra membranei pericapsulare, acțiune care face ca procentul de rupturi capsulare să fie mult mai mic în cazul extracției cataractei după zonuloliză enzimatică, decît atunci cînd nu se folosește medicația enzimatică.

Sub formă de aerosoli, chemotripsina produce lichefierea secrețiilor mucoasei bronșice. Aceleași efecte pot fi obținute și prin administrarea intramusculară în unele afecțiuni ginecologice : sterilitatea de origine tubară, inflamații cronice anexiale, sindroame dureroase pelviene, mastodinie de origine hiperfoliculinică etc.

Modalitate terapeutică mult mai comodă, administrarea orală a alfa-chemotripsinei (Chimoral) dă rezultate bune în afecțiunile inflamatorii, dar prezintă dezavantajul unui preț ridicat.

Tripsina se administrează atît extern, cît și parenteral.

Extern se utilizează sub formă de pulbere, soluție sau aerosoli. Tratamentul local cu tripsină și chemotripsină *pulbere* este indicat în toate procesele necrotice și supurative, în arsuri de gradul al II-lea și al III-lea, în fracturile deschise infectate, osteomielite, gangrene, abcese și fistule, ulcere varicoase infectate etc.

Sub formă de *soluție*, tripsina are aceleași indicații ca și pulberea, avînd însă avantajul că se poate administra mult mai ușor în cavități, în plăgi profunde, în fistule și fisuri. Soluția trebuie preparată extemporaneu, deoarece se inactivează destul de repede. Conținutul unui flacon (50 mg, corespunzînd unei unități internaționale Anson) se dizolvă în 5 ml apă distilată, soluție fiziologică sau — recomandabil — în 5 ml tampon-fosfat Sörensen (obligatoriu atunci cînd se administrează într-o zonă supurată). Tamponul conține la 1 000 ml apă distilată o cantitate de 9,5008 g fosfat de sodiu neutru cristalin și 1,8158 fosfat acid de potasiu.

În cazul utilizării locale a tripsinei, ca și a chemotripsinei de altfel, se recomandă ca, în prealabil, de pe suprafețele respective să se curețe secrețiile cu soluție fiziologică sau cu substanțe care produc spumă (apă oxigenată, detergenți etc.) și numai după aceea să se aplice pulberea sau soluția respectivă. Aceasta, în vederea îndepărtării secrețiilor și a

detritusurilor, care, prin pH-ul acid, inactivează sau scad activitatea acestor enzime proteolitice. Se pot utiliza, cu rezultate bune, compresele îmbibate cu soluție de tripsină, după ce zona a fost bine curățată. Această metodă permite o acțiune de lungă durată și un contact cu plaga, în concentrație activă și la temperatură constantă, astfel încît compresa poate fi schimbată la un interval de 6—8 ore.

Pe cale inhalatorie, *în aerosoli*, tripsina se întrebuințează într-o soluție care conține 50—150 mg, dizolvate în 5—30 ml tampon Sörensen, din care se inhalează de 2 ori pe zi, cîte 10—15 minute, timp de 2—6 zile. Tratamentul prin aerosoli este indicat în bronhopneumopatiile supurative, bronhoree, bronșiectazie, abces pulmonar, în unele cazuri de atelectazie pulmonară și în complicațiile pulmonare după traheostomie.

În administrarea *parenterală* se folosește fie soluție apoasă, fie suspensie uleioasă.

În cazul administrării intrapleurale se folosesc 50—150 mg tripsină dizolvată în 5—30 ml tampon-fosfat, recomandînd bolnavului să-și schimbe poziția, pentru ca substanța să capitoneze toată cavitatea pleurală ; a doua zi se execută drenajul conținutului pleural lichefiat. Această cale este folosită în special în pleureziile purulente, cu tendință la formarea de aderențe și cloazonare.

Suspensia uleioasă de tripsină cristalină liofilizată în ulei de măsline (Tripsine-retard), este indicată, pentru acțiunea sa de deprimare a manifestărilor inflamatorii acute, în special a edemului, în procesele inflamatorii acute ca : tromboflebite superficiale, ulcerații diferite (de decubit, la diabetici), iridociclite, corioretinite, anumite conjunctivite, în furunculoză. S-au obținut rezultate bune prin administrarea Tripsinei-retard în bronșitele cronice și în afecțiunile ginecologice inflamatorii. În leziunile infectate este recomandabilă asocierea antibioticelor la terapia enzimatică proteolitică. Administrarea Tripsinei-retard se face pe cale intramusculară, preferabil în mușchii fesieri, o fiolă pe zi, timp de 1—2 săptămîni. În funcție de toleranța individuală, se pot administra zilnic 1—2 fiole, o fiolă la 2 zile sau chiar 1—2 fiole pe săptămînă, ca doză de întreținere. Se recomandă injectarea lentă, cu ac uscat și ascuțit, schimbîndu-se cît mai des locul unde se efectuează aceasta ; fiola trebuie agitată bine înainte de întrebuințare, pentru omogenizarea suspensiei uleioase.

Eventualele dureri și indurații apărute la locul de injectare cedează rapid, în mod spontan.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI ADVERSE ALE SUBSTANȚELOR DE CONTRAST RADIOLOGIC

SUBSTANȚELE ORGANOIODATE

Perfecționarea mijloacelor de investigație radiologică a dus la creșterea numărului de persoane care primesc substanțe iodate radioopace în scop diagnostic și, implicit, la creșterea numărului de accidente induse de acest tip de medicație.

Substanțele iodate, prin calitatea lor de a reține razele Röntgen, constituie cele mai bune preparate folosite în scop diagnostic, pentru cele mai diferite afecțiuni. Astăzi s-a mers atît de departe pe această linie, încît, practic, nu există sistem sau aparat din economia organismului care să nu beneficieze de o explorare radiologică cu substanță de contrast.

Folosiți inițial numai derivații cu număr mic de atomi de iod — mono- și diiodați —, ulterior gama substanțelor iodate radioopace s-a îmbogățit cu derivații tri- și tetraiodați, care se bucură astăzi de cea mai largă utilizare.

Dintre derivații iodați radioopaci, cei mai mult folosiți în practică sînt derivații :

DERIVAȚI MONOIODAȚI

Iodhipuratul de sodiu (Hipuran) — sarea sodică a acidului ortoiodhipuric — se caracterizează printr-un conținut scăzut în iod (circa 35%), fapt pentru care se utilizează numai în explorarea radiologică a aparatului urinar (urografie, cistografie, pielografie). Are avantajul administrării atît pe cale intravenoasă, cît și orală, doza necesară de 12 g fiind dizolvată în 75 ml sirop (simplu sau aromatizat), pentru uz intern, sau în 25 ml solvent, pentru administrare intravenoasă. Pentru pielografie sînt necesare concentrații de 20%, iar pentru cistografie, de 5%.

Scanned with OKEN Scanner

Metiodalul sodic (Skiodan) este sarea de sodiu a acidului monoiodmetansulfonic, care conține 52% iod. Este utilizat pentru explorarea radiologică a aparatului urinar; doza de 20—40 g substanță activă se dizolvă în 100 ml apă distilată (soluție 20—40%), pentru administrarea intravenoasă, în vederea efectuării urografiei, în 200 ml (soluție 10—20%) pentru pielografie și în 500 ml (respectiv soluție 3—5%), pentru cistografie.

DERIVAȚI DIIODAȚI

Feniodolul (Coletrast, Biliselectan, Priodax, acid iodoalfionic) se caracterizează printr-un conținut relativ crescut în iod (circa 51%) și prin capacitatea de a se concentra și elimina prin bilă, ceea ce îi conferă utilitate în explorarea radiologică a căilor biliare. Se administrează pe cale orală în doză de 3 g, repartizată în prize de 100 sau 500 mg, și ingerată în decurs de 15—20 de minute. Realizarea unor concentrații de acid iodoalfionic în vezicula biliară și în căile biliare care să permită vizualizarea lor radiologică se face după o perioadă de latență de 14—16 ore; această particularitate farmacodinamică impune ca administrarea substanței să se facă cu 14—16 ore înaintea examenului radiologic. Eliminarea feniodolului se face însă mai lent decît a celorlalte substanțe iodate rodioopace, ceea ce impune mai multă prudență în recomandarea sa la persoanele cu suferințe renale.

Iodpiracetatul (Diodrast) este, din punct de vedere chimic, acid diiod-piridonacetic, care se utilizează în radiodiagnostic în combinație instabilă cu dietanolamina (Diodrast) sau cu un amestec de dietanolamină + dietilamină (Diodrast compus), această ultimă formă furnizînd o cantitate mai mare de iod. Iodpiracetatul, cu o concentrație de circa 50% iod, se utilizează în explorarea radiologică a aparatului urinar. Doza necesară este în jur de 7 g pentru adult, fiind administrată în soluție cu concentrația de 35%, necesitînd astfel 20 ml soluție.

Pentru a se realiza concentrații crescute la nivelul aparatului urinar și un contrast mai bun, se recomandă, cu 1—2 zile în prealabil, reducerea (sau suprimarea) ingerării de lichide și, după unii autori, post alimentar.

Important pentru această substanță este și faptul că poate fi administrată subcutan (soluția originală dizolvîndu-se în 50—80 ml soluție fiziologică) sau intramuscular (soluția ca atare, nedizolvată).

Scanned with OKEN Scanner

Diodrastul compus se folosește în concentrații mai mari, de 50% pentru urografie, putîndu-se utiliza și pentru pielografie, caz în care concentrația de 20% este suficientă.

Diodrastul concentrat conține 70% sare de dietilamină a iodpiracetatului, concentrație mare care permite folosirea preparatului pentru examenul radiologic al vaselor (arteriografie) și al căilor biliare, putînd fi injectat direct în canalul coledoc, pentru colangiografia intraoperatorie.

Iodmetamatul de sodiu (Neo-iopax) este, din punct de vedere chimic, sarea disodică a acidului metil-diiodchelidamic, avînd un conținut de circa 51% iod ; se utilizează în explorarea radiologică a aparatului urinar și a vaselor sanguine, în administrare intravenoasă. Doza necesară pentru un examen este între 7,5 și 15 g substanță activă, fiind dizolvată în 10 sau 20 ml solvent.

DERIVAȚI TRIIODAȚI

Acidul iopanoic (acid iodopanoic, Telepac), din punctul de vedere al structurii chimice, este acid aminotriiodfenil-etilpropionic ; conține circa 66% iod. Fiind insolubil în apă, nu se poate administra direct în circulația generală, fiind folosit sub formă de comprimate a 0,5 g, pentru vizualizarea căilor biliare.

Sub raportul posologiei și al modului de administrare, substanța se aseamănă cu feniodolul (Coletrast) cu deosebirea că perioada de latență este mai mică — de circa 10 ore — ceea ce impune ca administrarea să se facă cu tot atîtea ore înainte de examenul radiologic.

Doza medie este de 50 mg/kilocorp, un adult normoponderal avînd nevoie de 3—3,5 g acid iopanoic ; la persoanele hiperponderale se pot administra 4—4,5 g ; se consideră că doza maximă nu trebuie să depășească 5,5—6 g.

Acidul iofenic (Terodax) și **Bunamiodilul** (Orablix) sînt rar folosiți în practică pentru efectuarea colecistografiilor. Au avantajul administrării orale, dar și dezavantajul eliminării lente renale.

Razebil (Osbil) este, din punct de vedere chimic, acid amino-triiodbenzoil-fenilaminopropionic. Ca și derivații precedenți, este insolubil în apă, fapt care permite utilizarea numai pe cale orală. Pentru conținutul

Scanned with OKEN Scanner

său în iod de 57%, substanța se folosește pentru examenul radiologic al căilor biliare. Doza necesară, în medie 3 g, administrată cu 14—16 ore înainte de efectuarea colecistografiei, conferă valoare practică importantă substanței, deoarece prezentarea în comprimate a 0,75 g face ca administrarea să fie comodă, ușor acceptată de bolnav și grevată de acțiuni negative mult mai puțin grave decît cele ale substanțelor administrate pe cale intravenoasă.

Adipiodona (Pobilan, Biligrafin, Endocistobil, Iodipoxid, Iodipamidă) se caracterizează printr-un crescut conținut în iod — circa 67%. Această caracteristică este conferită de structura chimică a substanței : două inele triiod-benzenice cuplate.

Solubilitatea sa permite administrarea pe cale intravenoasă, iar concentrarea maximă în căile biliare în 15—20 de minute de la injectare conferă o utilitate deosebită a acestui preparat în explorarea radiologică a căilor biliare.

În practică se folosește adipiodona sub două forme : sarea sodică, în concentrații slabe de 20% (flacoane a 40 ml, care conțin 8 g de substanță activă) și sarea metilglucaminică (preparatul românesc Pobilan), în concentrație crescută, de 50%, fiola de 20 ml conținînd 10 g substanță activă.

Este preparatul cel mai mult folosit în vederea vizualizării căilor biliare intra- și extrahepatice.

Acetrizoatul de sodiu (Opagraf, Urocon) este sarea sodică a acidului acetilamino-triiodbenzoic, cu un conținut de iod de circa 68%. În concentrații diferite, substanța are o largă utilizare diagnostică, fiind folosită pentru examenul radiologic al căilor urinare (urografie, pielografie), al aparatului circulator (arteriografie, flebografie, angiocardiografie), al cavităților articulare (artrografii), pentru splenoportografie, ca și pentru histerosalpingografie.

Se folosesc, în funcție de obiectivul urmărit, concentrații de 32%, 49% sau 65%.

Amidotrizoatul (Odiston, Uromiro, Urografin, Diatrizoat) este derivatul diacetil-diaminic al acidului triiodbenzoic. În terapeutică, substanța se utilizează în diferite concentrații, după organul sau aparatul de explorat : 30%, 60% și 75%.

Toleranța bună a preparatului și eliminarea sa rapidă din organism constituie factori care pledează în favoarea utilizării largi a substanței.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, sub formă de sare sodică sau metilglucaminică, amidotrizoatul se folosește pentru explorarea radiologică a aparatului urinar (urografii, pielografii, cistografii), a aparatului cardiovascular (arteriografii, flebografii, angiocardiografii), ca și a fistulelor (fistulografii).

DERIVAȚI TETRAIODAȚI

Iodftaleina (Iodeicon) este singurul derivat organoiodat folosit în radiodiagnostic care face parte, din punct de vedere chimic, din clasa coloranților, fiind un derivat de fenolftaleină, și anume tetraiod-fenolftaleina ; conține circa 61% iod. Fiind solubilă, iodftaleina se poate administra sub formă de sare sodică, direct în circulația generală ; eliminîndu-se și concentrîndu-se în căile biliare, substanța este utilă pentru examenul colecistografic și colangiografic. Doza necesară în vederea acestui scop este de 3 g, repartizată în două prize, administrate la interval de jumătate de oră. Concentrația biliară maximă se constată după 4 ore, ceea ce necesită ca prima grafie să se efectueze la 4 ore de la injectarea intravenoasă a substanței. Introdusă în capsule gelatinoase, iodftaleina se poate administra și pe cale orală, pentru vizualizarea radiologică a căilor biliare, sau chiar dizolvată în suc de fructe, administrată cu 10—12 ore înaintea examenului radiologic ; în acest caz, doza utilă este superioară cu 25% față de cea administrată intravenos, situîndu-se în jur de 4 g.

*

În funcție de solubilitatea substanțelor organoidate, în radiodiagnostic se folosesc preparate hidrosolubile (administrate pe cale intravenoasă și foarte rar pe cale orală) și preparate liposolubile.

a) *Compușii organici hidrosolubili* pot fi introduși în circulația generală și, în funcție de particularitățile metabolice ale substanței respective, pot fi utilizați, pentru :

— colecistografii și colangiografii — substanțele care au capacitatea de a se concentra în căile biliare ;

— urografii — substanțele care se elimină renal, evacuarea renală a lor permițînd urmărirea morfofuncțională a aparatului urinar ;

— angiografii, flebografii, angiocardiografii — urmărindu-se progresiunea și traseul substanței organoiodate în timpul injectării sale. Aceasta presupune efectuarea a multiple instantanee radiografice la intervale scurte, pentru a putea obține o imagine dinamică a segmentului cardiovascular cercetat.

b) *Compușii organici nehidrosolubili* se folosesc pentru evidențierea radiologică a căilor biliare, deoarece, după administrare pe cale orală, se absorb intestinal și se elimină prin secreția biliară ; existența unui circuit enterobiliar pentru aproape toate substanțele din această clasă permite o importantă concentrare a acestora în căile biliare intra- și extrahepatice, în unele cazuri superioară celei realizate de compușii hidrosolubili, administrați pe cale intravenoasă în același scop. Eliminarea lentă poate crea pericolul producerii unor tulburări morfofuncționale renale, mai ales la persoanele cu suferințe renale preexistente.

c) *Uleiurile iodate* reprezintă diferiți produși de adiție a iodului în diferite uleiuri vegetale. Reprezentantul cel mai de seamă al acestei clase și cu cea mai largă utilizare este *Lipiodolul*.

Acesta este un lichid viscos, uleios, gros, folosit ca substanță de contrast pentru evidențierea diferitelor cavități : cavitatea uterină și trompele, canalul rahidian, aparatul bronho-bronșiolic, canalul uretral ; se folosește de asemenea, cu rezultate foarte bune, pentru efectuarea colangiografiilor intraoperator, a mielografiilor.

Solventul Lipiodolului este uleiul de garoafe, calculînd astfel proporția solvent-substanță activă, încît să conțină 40% (în greutate) iod ; 1 ml din această soluție corespunde cu 0,54 g iod metaloid.

La utilizarea inițială a uleiurilor iodate — aceea de a înlocui iodurile anorganice în tratamentul insuficienței tiroidiene — s-a renunțat, deoarece arsenalul terapeutic modern s-a îmbogățit cu preparate anorganice de iod cu eficacitate superioară și toxicitate scăzută.

Dezavantajele folosirii în scop diagnostic a uleiurilor iodate sînt legate de eliminarea lentă (sau foarte lentă) a lor din organism, cu posibilitatea inducerii unei hiperfuncții tiroidiene — accident terapeutic grav, avîndu-se în vedere faptul că numai în puține cazuri diagnosticul este tranșat de explorarea cu Lipiodol, și că în majoritatea cazurilor acesta poate fi stabilit, la fel de bine, prin alte mijloace.

Scanned with OKEN Scanner

Schimbarea culorii preparatului impune renunțarea la acesta, deoarece traduce existența unor modificări chimice, care cresc foarte mult toxicitatea substanței active, fără a influența însă capacitatea de a reține razele Röntgen.

*

Generalități. Utilizarea în scop diagnostic a substanțelor de contrast organoiodate nu este însă complet lipsită de riscuri, aceste substanțe fiind capabile să declanșeze accidente de gravitate mare și chiar mortale. În raport cu numărul imens de mare de examene radiologice efectuate cu substanțe de contrast iodate, accidentele grave și cele cu sfîrșit letal sînt reduse numeric, inferioare chiar din acest punct de vedere, celor determinate de preparate medicamentoase administrate în scop terapeutic. Cu toate că nu au valoare statistică interpretativă, accidentele letale trebuie avute în vedere totdeauna atunci cînd se ia în discuție indicația unui examen radiologic cu derivați organoiodați. Spiritul de discernămînt în recomandarea acestor explorări este necesar, pentru aprecierea aportului explorării respective la stabilirea diagnosticului, în raport cu eventualitatea producerii unui accident medicamentos de gravitate extremă ; pe de altă parte, nu trebuie uitat riscul iradierii la care este supus bolnavul cu ocazia efectuării examenelor radiografice respective.

Prudența care începe să se manifeste în rîndul personalului medical în privința examenelor radiologice (inclusiv a celor cu substanțe de contrast organoiodate) este un act înțelept, deoarece o atitudine mai parcimonioasă în recomandarea acestor examene este binevenită. Deseori, fără o justificare științifică, ne lăsăm influențați de dorința bolnavilor și recomandăm, cu prea multă ușurință, examene radiologice de care nu este absolută nevoie pentru stabilirea diagnosticului, contribuind, într-o anumită măsură, la iradierea nejustificată a bolnavului, ca și la producerea unor accidente medicamentoase, uneori cu mult mai grave decît afecțiunea respectivă, care, în multe cazuri, este lipsită de gravitate (diskinezie biliară, colecistită cronică, colică renală etc.).

Din datele de literatură de pînă acum se estimează că accidentele letale se produc, ca urmare a utilizării substanțelor organoiodate în scop diagnostic, într-o proporție variind de la 1 caz la 300 000, pînă la 2 cazuri la 100 000 de examene.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența minimă, nesemnificativă, a accidentelor mortale produse de aceste substanțe trebuie privită însă cu multă seriozitate, deoarece în unele dintre aceste cazuri explorarea nu era indispensabilă, ceea ce poate conduce la angajarea responsabilității medicului. În acest sens, este de utilitate deosebită crearea unei opinii de masă — atît în rîndul personalului medical, cît și în rîndul populației — pentru reducerea la minimum a examenelor radiologice, atît a celor simple, cît și mai ales a celor cu substanțe de contrast ; se evită astfel iradierea cu raze Röntgen și posibilitatea accidentelor medicamentoase grave și cu sfîrșit letal.

Lipsa unui studiu sistematic efectuat asupra incidenței accidentelor mortale survenite în cursul explorărilor radiologice nu permite concluzii definitive și general valabile. Totuși, din datele existente, reiese că acestea sînt mai frecvente în cazul explorării radiologice a căilor biliare, decît în cazul examenului radiologic al aparatului urinar. Astfel, cea mai sugestivă statistică în acest sens este cea a unor autori francezi, care au înregistrat 15 exitusuri la un număr de 900 000 de urografii (1,6/100 000), în timp ce în cazul colecistografiilor proporția cea mai îngrijorătoare este de 15 exitusuri la 700 000 de examene (2,1/100 000).

Cu toate că legătura de cauzalitate între substanțele de contrast organoiodate și accidentele letale a fost recunoscută de mult timp — încă de la introducerea acestui tip de medicație în practica medicală, — mecanismul acestui temut accident terapeutic este încă insuficient elucidat.

Mecanismele alergic, anafilactic, idiosincrazic, capacitatea histaminoliberatoare a acestor substanțe au fost incriminate pe baza unor argumente mai mult teoretice, decît pe baza unor observații practice. Fiecare dintre aceste teorii are numeroase contraargumente, care fac astfel ca nici una dintre ipotezele enunțate să nu fie convingătoare. Alte teorii, și mai puțin consistente, pun la baza acestor accidente grave proprietatea acestor substanțe de a bloca diferite enzime vitale, deprimarea bruscă și brutală a sistemului nervos vegetativ etc.

Ceea ce se știe însă sigur privind modificările bioumorale induse de substanțele organoiodate contribuie la înțelegerea și interpretarea corectă a acțiunilor negative de intensitate mică ale acelor preparate, în afara accidentelor letale.

În contrast cu acestea din urmă acțiunile nedorite de gravitate mică sînt întîlnite cu o frecvență extrem de mare, ceea ce a determinat pe unii autori să afirme că „accidentele ușoare nu apar decît dacă nu se injectează substanțe de contrast organoiodate". (Alți autori, și mai categorici,

consideră că, numai atunci cînd nu se administrează — oral sau intravenos — substanțele organoiodate nu apar accidente.)

În parte au dreptate și unii, și alții, deoarece practic orice persoană care primește o substanță organoiodată — indiferent de calea de administrare — are, într-un grad sau altul, o suferință. Astfel, se consideră ca obligatorie apariția unei senzații de căldură în tot corpul, care se ivește imediat ce începe introducerea intravenoasă a substanței, se accentuează progresiv și dispar la scurt timp de la administrare. Aceasta constituie mai mult un incident, considerarea drept accident terapeutic fiind o exagerare.

Dintre acțiunile negative ale substanțelor organoiodate administrate în scop radiodiagnostic, cele mai importante sînt manifestările cardiovasculare, urmate de manifestările cutanate, tulburările respiratorii, digestive, manifestările neurologice, tulburările activității funcționale a glandei tiroide, manifestările de iodism și acțiunea iritantă locală.

Manifestările cardiovasculare sînt cele mai importante dintre accidentele medicamentoase induse de acest tip de medicație, atît ca frecvență, cît și ca gravitate. Gama acestor tulburări este foarte largă, ea mergînd de la simpla senzație de căldură, cu înroșirea tegumentelor — manifestare banală și tranzitorie —, pînă la sincopă, colaps și edem pulmonar acut.

Senzația de căldură, întîlnită în toate cazurile în care substanța de contrast se administrează pe cale intravenoasă, este comparată de unii bolnavi cu aceea pe care o percep în timpul injectării intravenoase a sulfatului de magneziu sau a preparatelor de calciu. Aceasta se însoțește, în majoritatea cazurilor, de *înroșirea tegumentelor*, în special a feței, gîtului și a jumătății superioare a toracelui. Ambele aceste manifestări dispar la întreruperea administrării substanței sau după cîteva minute.

Apariția rapidă și durata scurtă a acestor banale incidente medicamentoase sugerează un mecanism musculotrop în producerea lor, și anume acțiunea substanțelor din această clasă asupra musculaturii netede vasculare. Vasodilatația astfel produsă durează puțin timp, deoarece prin vehicularea substanței în sînge se realizează diluarea importantă a sa și, consecutiv, dispariția acestui efect. Nu s-a constatat vreo corelație între intensitatea senzației de căldură și înroșirea tegumentelor, pe de o parte, și concentrația substanței organoiodate, pe de altă parte ; bolnavii nu au sesizat diferențe semnificative, în ceea ce privește efectul negativ între soluțiile cu concentrație de 30% și cele cu concentrație de 75%. Este

probabil vorba de acțiunea pe care o exercită asupra musculaturii netede a vaselor concentrațiile mari (care depășesc 15—25%), și nu de un mecanism vegetativ, așa cum consideră unii autori. Durata modificărilor vasculare produse prin mecanism vegetativ este mai lungă decît cea produsă de substanțele organoiodate injectate pe cale intravenoasă. Un argument care pledează în favoarea acestui punct de vedere este acela că, după administrarea orală, nu se constată nici senzație de căldură, nici înroșirea tegumentelor, deoarece pe această cale nu se realizează niciodată concentrații sanguine care să depășească un prag pentru a produce relaxarea musculaturii netede vasculare.

Fiind de mică intensitate, lipsite de consecințe neplăcute asupra economiei generale a organismului și de durată scurtă, senzația de căldură și înroșirea tegumentelor nu necesită măsuri profilactice sau curative deosebite.

Scăderea tensională este mult mai rar întîlnită decît precedentele, uneori avînd expresie clinică, alteori fiind decelată numai cu ajutorul aparatului de tensiune.

Ca manifestări clinice care ar sugera existența unei modificări ale presiunii sanguine menționăm : cefaleea, amețelile, *începușarea vederii*, însoțite sau nu de *lipotimie*. Cercetarea tensiunii arată, în aceste cazuri, scăderi ale valorilor presiunii sistolice și chiar diastolice care pot merge pînă la 50—60 mmHg.

Mecanismul de producere a scăderii tensionale după administrarea de substanțe organoiodate este în parte comun cu al manifestărilor precedente (senzația de căldură, înroșirea tegumentelor) — vasodilatația prin mecanism musculotrop. În primul caz aceasta este puțin importantă, fără să afecteze presiunea generală, pe cînd în cel de-al doilea, exagerarea acțiunii vasodilatatoare conduce la perturbarea mecanismelor homeostazice tensionale. În plus, se mai adaugă și o componentă vegetativă, greu de precizat încă : scăderea sensibilității fibrelor musculare netede ale vaselor la acțiunea presoare a mediatorilor chimici simpatici, scăderea tonusului sistemului vegetativ simpatic sau alți factori neidentificați.

Prin ea însăși, scăderea tensională, nu este periculoasă, deoarece presiunea sanguină revine la valori normale în scurt timp de la injectarea substanței și după cîteva minute pînă la o oră de repaus la pat. La persoanele în vîrstă, cu grad avansat de ateroscleroză, ca și la hipertensivi, scăderea presiunii arteriale poate induce tulburări de irigare a teritoriilor cerebrale și coronariene, ca urmare a scăderii presiunii de pompare a sîn-

Scanned with OKEN Scanner

gelui în aceste vase. Echilibrul tensional în care se aflau acești bolnavi — realizat la un nivel mai înalt decît normal — se strică ; în aceste condiții debitul sanguin scade, scăderea fiind mai marcată în teritoriile cel mai mult afectate de procesul ateromatos. Astfel, pot apărea manifestări de insuficiență circulatorie cerebrală acută — ameţeli, lipotimie — sau de insuficiență coronariană acută — accese de *angor pectoris*. În aceste cazuri redresarea tensională este obligatorie și trebuie efectuată în timp scurt, pentru evitarea modificărilor ireversibile cardiace și cerebrale. Prima măsură și cea mai simplă este culcarea bolnavului în decubit dorsal, cu capul pe un plan mai jos decît restul corpului. În general această poziție, fără a duce la dispariția tulburărilor hemodinamice, permite o bună irigare cerebrală și chiar coronariană. Dacă însă manifestările clinice nu se amendează, atunci trebuie instituită terapia reechilibrantă tensională, similară celei aplicate în cazul în care bolnavul s-ar afla în colaps, deoarece această stare anunță iminenta instalare a acestuia.

Colapsul — prăbușirea tensională — este un accident grav care poate apărea în cursul administrării intravenoase a substanțelor organoiodate. El se instalează brusc sau, din contra, progresiv, instalarea sa fiind precedată de celelalte manifestări cardiovasculare. Bolnavii devin palizi, apar transpirații reci, uneori fac lipotimii, iar presiunea sanguină scade pînă la valori imperceptibile. Persoanele cu ateroscleroză — ca și hipertensivii — trebuie ca, în funcție de valorile tensionale inițiale, considerate în colaps cînd presiunea sistolică scade sub 100 și 90 mHg, atitudine care, chiar dacă pare exagerată la prima vedere, este totuși de mare utilitate practică imediată, obligînd la un tratament activ, susținut și instituit de urgență.

Mecanismul de producere a colapsului este complex, la instalarea lui participînd, în măsură diferită, cel puțin 4 factori :

— exagerarea acțiunii vasodilatatoare de tip musculotrop pe care o exercită substanțele organoiodate ;

— scăderea sensibilității fibrelor musculare netede vasculare față de mediatorii chimici simpatici vasoconstrictori ;

— acțiunea inhibitorie a substanțelor de contrast asupra centrilor vasomotori bulbari ; aceste substanțe ajung la acest nivel ca urmare a ruperii barierei hematoencefalice produse prin creșterea permeabilității arteriolelor și a capilarelor — consecință directă a acțiunii substanțelor organoiodate asupra endoteliului și cimentului intercelular ;

Scanned with OKEN Scanner

— inhibarea activității enzimatice a colinesterazei, acțiune care face ca să se prelungească în timp efectul vasodilatator al acetilcolinei — mediatorul chimic al sistemului vegetativ parasimpatic.

Uneori, acestor factori li se mai adaugă și scăderea forței de contracție a ventriculului stîng, astfel încît colapsul, inițial produs prin factori periferici, capătă și o componentă centrală, cardiogenă.

Instituirea tratamentului reclamă urgență, deoarece, chiar și la persoane indemne de vreo afecțiune cardiovasculară, pot apărea implicații serioase și chiar sfîrșitul letal.

Principiile tratamentului colapsului produs de către substanțele organoiodate, administrate intravenos, sînt :

1. Redresarea tensională
2. Stimularea activității cardiace
3. Stimularea centrilor vasomotori bulbari
4. Asigurarea unei bune oxigenări a țesuturilor
5. Readucerea la normal a echilibrului acido-bazic.

1. *Redresarea tensională* se realizează cu ajutorul medicației glucocorticoide ; pentru a asigura rapiditatea instalării acțiunii, derivații glucocorticoizi trebuie să se administreze pe cale intravenoasă. La acest mod de administrare se pretează hemisuccinatul de hidrocortizon sau de metil-prednisolon (Solu-medrol, Urbason), precum și derivații solubili ai dexametazonului (Solu-decadron).

Doza necesară este diferită în funcție de fiecare preparat : 100 mg pentru hidrocortizon ; 40—60 mg, pentru metilprednisolon ; 4—5 mg, pentru dexametazon. Pentru a cîștiga timp, inițial acestea se vor administra intravenos, direct, după care în funcție de necesități, se va continua administrarea în perfuzie intravenoasă, în soluție glucozată de 5—10%.

Lichidul astfel introdus în circulația generală permite refacerea volumului circulant, readucînd spre normal echilibrul dintre conținut (cantitatea de sînge circulant) și conținător (patul vascular).

Dacă totuși presiunea sanguină nu are tendința de a reveni la normal, atunci se va face apel la medicația vasoactivă simpaticomimetică. Se folosesc în acest scop, cu bune rezultate, noradrenalina, hipertensina, în doze moderate, deoarece răspunsul vasoconstrictor este mai net după corticoizi, ca urmare a refacerii sensibilității receptorilor adrenergici din

pereții vaselor la acțiunea substanțelor simpaticomimetice. Concomitent se va continua administrarea derivaților glucocorticoizi, însă în perfuzie intravenoasă, în doze inferioare celor utilizate inițial.

2. *Stimularea activității cardiace* este necesară — poate chiar obligatorie —, deoarece, indiferent de mecanismul dominant care a condus la instalarea colapsului, acesta are, într-o măsură variabilă, și o componentă cardiogenă. În acest scop, administrarea inițială a unui tonicardiac (Lanatozid C, 0,4 mg ; Strofantină, 0,25 mg) direct intravenos, după care se poate continua în perfuzie lentă, constituie atitudinea terapeutică cea mai corectă. Lipsa perioadei de latență în instalarea acțiunii tonicardiace definește aceste substanțe ca medicație de urgență în tratamentul colapsului produs prin administrarea pe cale intravenoasă a substanțelor organoiodate, în scop radiodiagnostic.

3. *Stimularea centrilor vasomotori bulbari* este utilă, în vederea neutralizării acțiunii deprimante asupra acestor centri pe care o exercită substanțele organoiodate administrate pe cale intravenoasă.

Se folosesc în acest scop substanțele analeptice — substanțe care readuc la/spre normal activitatea funcțională a centrilor bulbari. În acest sens, sînt de preferat cele care își exercită acțiunea predominantă asupra centrilor vasomotori. Dintre acestea, s-au dovedit utile : *cafeina*, în doză de 250 mg, administrată inițial intravenos, iar ulterior, dacă este nevoie, în perfuzie, pretcamida (Micoren 0,5 ml) sau Karion-ul (1—2 ml din soluția 2,5%), bemegrid-ul (Megimid), a căror administrare poate fi continuată cîteva ore după reechilibrarea hemodinamică.

4. *Asigurarea unei bune oxigenări a țesuturilor* se face prin creșterea concentrației oxigenului în aerul inspirat, în vederea combaterii hipoxemiei. Oxigenul în exces creează presiuni parțiale mărite — proprietate foarte importantă, dacă avem în vedere faptul că celula nervoasă este foarte sensibilă la anoxie, iar schimbul de oxigen se face la acest nivel numai în condițiile unei presiuni parțiale ridicate.

Oxigenul se administrează în aceste cazuri prin sondă nazală, cu debit mediu, intermitent, fără a necesita măsuri speciale (cort, mască etc.). Fiind vorba de un accident medicamentos care se poate declanșa în salon, în cabinet sau chiar pe masa de radiologie, trebuie făcut apel la mijloacele și metodele care stau la îndemînă, deoarece pînă la transportarea bolnavului într-un serviciu de reanimare și terapie intensivă se pierde un timp prețios.

5. *Reechilibrarea acido-bazică* este necesară în cazurile în care durata colapsului se prelungește, deoarece homeostazia acido-bazică a organismului se strică, pH-ul mediului intern marcînd tendința spre scădere. Corectarea acestuia se face cu soluții alcalinizante, dintre care cea mai larg utilizată este soluția de bicarbonat de sodiu în concentrație de 14‰, administrată în perfuzie intravenoasă. În general, este suficientă cantitatea de 300 ml din această soluție, care asigură un aport de 65—70 mEq bicarbonat. Lactatul de sodiu este util în asemenea cazuri, deoarece 100 ml din soluția M/6 aduce 60 mEq sodiu ; în general, sînt suficienți 420 ml din această soluție, asigurînd în acest mod creșterea rezervei alcaline cu 5 mEq/l.

T.H.A.M. (tris-hidroximetil-aminometan) are față de precedentele avantajul că produce reechilibrarea acido-bazică, fără un aport suplimentar de sodiu. Substanța este un aminoalcool care acționează ca un acceptor de ioni H^+, avînd astfel funcție de tampon. Soluția folosită curent este de 0,3 M, care conține 36 g substanță activă la litru ; doza pentru o administrare nu trebuie să depășească 0,5 g/kilocorp, administrată în timp de 20—60 de minute.

Indiferent de substanța folosită, în stabilirea cantităților necesare este recomandabil să se țină seama de valoarea rezervei alcaline și a concentrației sanguine de bicarbonat.

Palpitații, tahicardie și accese de angor pectoris pot apărea, uneori, ca urmare a prăbușirii tensionale sau a prelungirii duratei scăderii tensionale provocate de introducerea în circulația generală a substanțelor organoiodate. Dacă palpitațiile și tahicardia pot să nu aibă întotdeauna o semnificație și un prognostic grav, în schimb accesele de *angor pectoris* traduc existența unor tulburări serioase ale irigației teritoriului coronarian.

Palpitațiile pot fi expresia subiectivă a tahicardiei, manifestare clinică ce atestă intrarea în acțiune a acestui mecanism compensator față de scăderea tensională. Alteori, palpitațiile pot semnifica o tulburare de ritm, caz în care prognosticul este mai sever decît în situația precedentă.

Accesele de angor traduc existența unor serioase modificări de irigare miocardică ; în condițiile scăderii sau prăbușirii tensionale, debitul coronarian nu mai asigură activitatea normală a inimii. Acestea apar atît la persoane indemne, cît mai ales, la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, cu insuficiență coronariană cronică, precum și la cei cu hipertensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de producere a acceselor de *angor pectoris*, respectiv a insuficienței coronariene acute, este complex, la realizarea lui participînd:

— scăderea bruscă și brutală a presiunii sanguine, care duce la scăderea debitului coronarian sub nivelul critic;

— alterarea stabilității fizico-chimice a sîngelui;

— scăderea forței de contracție a cordului.

Dacă aceste tulburări cardiohemodinamice apar pe un fond de insuficiență coronariană cronică, atunci au o semnificație prognostică mult mai gravă.

Refacerea volumului circulant, redresarea tensională și stimularea activității contractile a cordului au ca urmare dispariția palpitațiilor, a acceselor de *angor pectoris* și revenirea la normal a frecvenței cardiace.

Există situații în care accesele anginoase nu dispar, ci se intensifică, își prelungesc durata, bolnavul fiind în iminență de infarct și putîndu-se instala, în aceste cazuri chiar infarctul miocardic.

Alterarea stabilității fizico-chimice a sîngelui, pe de o parte, și a morfologiei elementelor figurate, pe de altă parte, constituie un factor principal, responsabil de producerea acestui grav accident, determinat de acest tip de medicație. Într-adevăr, substanțele organoiodate injectate intravenos exercită o acțiune iritantă-toxică asupra trombocitelor și hematiilor, elementele seriei albe nefiind, practic, influențate. Această acțiune se traduce prin creșterea capacității de aglutinare a trombocitelor și prin aglutinarea și crenelarea hematiilor, modificări cu atît mai intense, cu cît concentrația substanței respective este mai mare (maximul constatîndu-se la concentrațiile de 70—75%). Consecința acestor modificări morfologice trombocitare și eritrocitare este creșterea coagulabilității sîngelui, care, mai ales la persoanele cu modificări bioumorale aterosclerotice, la care există o trombofilie crescută, poate declanșa un proces trombotic sau embolic localizat coronarian.

Poate că aceasta constituie una dintre cauzele pentru care unii autori recomandă evitarea administrării intravenoase a substanțelor organoiodate la persoanele în vîrstă, la cele cu ateroscleroză cu manifestări coronariene sau cerebrale, la persoanele cu modificări biochimice de ateroscleroză, chiar în lipsa manifestărilor clinice, ca și la hipertensivi.

Tulburările de ritm apar, în general, concomitent cu alte tulburări cardiovasculare induse de substanțele organoiodate. Incidența lor este mult mai mare la persoanele cu suferințe coronariene preexistente, la care accentuarea deficitului de irigare coronariană contribuie la creșterea exci-

tabilității fibrei miocardice ; ca urmare pot apărea tahicardie sinuzală, extrasistole atriale sau ventriculare, se poate declanșa un acces de tahicardie paroxistică sau de fibrilație atrială paroxistică. În cazurile grave, cu evoluție letală, se poate instala fibrilația ventriculară, care constituie modalitatea de exitus a unora dintre bolnavi.

Totuși, nu orice tulburare de ritm are o semnificație prognostică severă, ea putînd dispărea o dată cu celelalte manifestări cardiovasculare.

Insuficiența ventriculară acută stîngă, în diferite grade de intensitate, poate apărea izolat, ca singura tulburare cardiovasculară indusă de substanțele organoiodate, sau asociată cu celelalte suferințe cardiace. *Dispneea paroxistică, astmul cardiac sau edemul pulmonar acut* constituie expresia clinică a decompensării acute ventriculare stîngi, care se instalează la cîteva minute de la administrarea intravenoasă a substanței respective.

Brusc, bolnavii simt o jenă marcată la respirație, numărul de respirații pe minut crește, mișcările respiratorii devin superficiale, dispneea este predominant inspiratorie, fiind însoțită de tuse iritativă. În cazurile grave, la acestea se adaugă apariția sputei spumoase, aerate sau chiar rozate, ceea ce atestă existența edemului pulmonar acut.

Mecanismul de producere a insuficienței ventriculare acute stîngi este complex, la realizarea acesteia participînd mai mulți factori :

— deficitul de irigare coronariană, preexistent sau instalat cu ocazia ingerării derivaților organoiodați sau agravat de către aceasta ;

— modificarea osmolarității sîngelui, care are drept consecință creșterea bruscă a volumului circulant ; la această perturbare hemodinamică cordul stîng nu mai poate face față și ventriculul stîng cedează, ceea ce duce la producerea unei staze în atriul stîng și în mica circulație. În general, decompensarea cardiacă stîngă apare mai ales la persoanele la care preexista o suferință coronariană sau miocardică.

Tratamentul insuficienței acute ventriculare stîngi este cel clasic, cu unele nuanțări, și anume :

— sîngerarea, recomandată de către unii autori, este contraindicată de alții. Într-adevăr, creșterea bruscă a volemiei, ca urmare a măririi osmolarității sanguine, pledează pentru sîngerare, pe cînd eventualitatea instalării insuficienței coronariene acute ar contraindica-o. Totuși, o dată instalată insuficiența ventriculară acută, ea trebuie tratată susținut, scoaterea unei cantități de 100—250 ml sînge fiind bine suportată de bolnav și avînd consecințe favorabile cardiohemodinamice ;

Scanned with OKEN Scanner

— tonicardiacul este deosebit de util atît în cazul decompensării cardiace, cît și pentru prevenirea colapsului cardiogen. Se folosesc, în funcție de preferință sau de posibilitățile imediate, lanatozidul C (0,4 mg) sau strofantina (0,25 mg), pe cale intravenoasă, doza respectivă putînd fi repetată după 2 ore, la nevoie ;

— medicația diuretică este deosebit de utilă, deoarece alături de sîngerare, contribuie la reducerea volumului de sînge circulant. Pentru aceasta însă, este nevoie de preparate care să-și exercite acțiunea rapid și să poată fi administrate direct în circulația generală. Cel mai bun și mai eficace diuretic s-a dovedit, în aceste situații, furosemidul (Lasix), care, administrat în doză de 20—40 mg intravenos, poate contribui la reducerea volemiei cu 500—700 ml, cantitate de loc neglijabilă pentru situația critică în care se află bolnavul ;

— morfina poate fi înlocuită cu alte preparate care să aibă acțiune sedativă — antianxioasă, dar care să fie lipsite de efectele secundare nedorite ale morfinei (deprimarea centrului respirator la un bolnav cu insuficiență respiratorie ; paralizia activității cililor vibratili din arborele traheobronșic ; capacitatea de a elibera histamină). În acest scop se folosește, cu bune rezultate, clorpromazina, în doză de 25 mg, administrată intravenos lent, diluată în soluție fiziologică, pentru reducerea iritației asupra endovenei. Teama exagerată pe care o manifestă unii practicieni față de această substanță și de utilizarea ei în astfel de cazuri, este nejustificată. În aceste doze, clorpromazina nu produce o scădere tensională care să devină periculoasă (poate numai hipotensiune ortostatică, care, în cazul de față, nu intră în discuție, bolnavul fiind în decubit dorsal sau în poziție șezîndă). De asemenea, se poate folosi, la nevoie, medicația sedativă de tip barbituric, administrată intramuscular, care are, în plus, o acțiune profilactică, prevenind accesele convulsive care pot apărea, uneori, la acești bolnavi ;

— oxigenul este necesar, ca în orice altă formă de insuficiență ventriculară acută, putîndu-se administra prin sondă nazală, în mod intermitent în etape de cîte 15—20 de minute.

•

Tulburările cardiovasculare se întîlnesc exclusiv (sau aproape exclusiv) în cazul administrării pe cale intravenoasă a substanțelor organoiodate folosite în scop radiodiagnostic ; constituie o excepție apariția acestor

tulburări în urma administrării pe cale orală a substanțelor respective. S-au considerat drept factori responsabili de producerea acestui tip de accident medicamentos concentrația crescută și cantitatea mare de substanță administrată în circulația generală, într-un timp scurt. Totuși, din practica curentă se constată că aceste criterii — concentrația și cantitatea de substanță activă — nu pot explica apariția accidentelor grave cardiovasculare sau a celor letale. Astfel, se cunosc situații în care bolnavul a exitat chiar în timpul injectării substanței test, cînd se folosesc cantități mici (1 ml) și concentrații scăzute. Inversul acestei situații pledează tot în același sens : administrarea unor doze mari (30—40 ml) pentru colecistografii sau urografii standard, care pot merge pînă la 120—140 ml în urografiile prin perfuzie, nu este grevată de mortalitate mai mare sau de accidente cardiovasculare mai numeroase.

Concentrația substanței nu pare să aibă importanță în explicarea acestor accidente medicamentoase ; astfel, concentrații de 30% pot produce accidente grave, chiar letale, în timp ce concentrații de 75% sînt foarte bine suportate.

Manifestările alergice sînt mult mai frecvent întîlnite în practică în comparație cu cele cardiovasculare, însă, din fericire, sînt lipsite de gravitate. Ele apar la foarte scurt timp de la administrarea intravenoasă a substanței (de la cîteva minute, pînă la cîteva ore) și foarte rar după administrarea orală ; în acest ultim caz manifestările cutanate se ivesc cel mai devreme după 4—6 ore și cel mai tîrziu, după 12—16 ore de la administrare.

Erupțiile cutanate eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, localizate sau, în majoritatea cazurilor, generalizate, constituie mai mult un incident decît un accident terapeutic, deoarece, după cîteva ore sau zile, dispare spontan. Sînt uneori supărătoare prin mărimea elementelor — putîndu-se produce, uneori, erupție urticariană gigantă — sau prin pruritul pe care îl produc, ceea ce poate determina apariția semnelor de grataj pe tegumente. Dacă pruritul este supărător, se poate face apel la diferite preparate antipruriginoase (alcool mentolat, talc mentolat), care diminuează senzația neplăcută și permit odihna bolnavului. Dacă, totuși, erupția nu are tendință spontană la regresiune, atunci se poate utiliza medicația antihistaminică ; aceasta, însă, pentru a fi eficace trebuie administrată parenteral. În acest scop se poate folosi, cu rezultate bune, prometazina (Romergan, Fenergan), în doză de 50 mg o dată, putîndu-se repeta, la nevoie de două ori pe zi. Bolnavul trebuie să stea în

aceste cazuri la pat, deoarece acțiunea hipnotică a preparatului îl împiedică în desfășurarea unei activități normale.

Edemul Quinque apare uneori izolat, alteori însoțind erupția cutanată, la același interval de timp ca precedentele, dispărînd de asemenea spontan, în majoritatea cazurilor, însă în timp mai scurt. În general, precedat de senzația de furnicături ale buzelor, feței, gîtului și degetelor, edemul Quinque apare brusc, în aceleași regiuni și, uneori, este însoțit de senzația de lipsă de aer și de disfonie.

Dispneea și disfonia traduc existența, la nivelul mucoasei laringiene, a aceluiași tip de modificări ca și cele cutanate.

În producerea manifestărilor cutanate care apar în urma administrării substanțelor organoiodate s-a incriminat un mecanism alergic — sensibilizarea organismului la acest tip de preparate. Au fost emise numeroase teorii, care explică, toate (sau aproape toate), accidentele medicamentoase produse de aceste substanțe printr-un mecanism alergic. Astfel, teoria alergică emisă de Landsteiner, teoria coloidoclazică, teoria anafilactică, teoria histaminică (aceste substanțe producînd, indirect, accidente prin eliberarea bruscă a unor mari cantități de histamină) încearcă să pună la baza mecanismului intim de producere a acestor tulburări reacția antigen-anticorp. Cu toate acestea, tentativele de a preveni aceste accidente prin administrarea prealabilă a substanțelor antihistaminice, — în doze și pe o durată suficientă de timp — s-au dovedit ineficace.

Ceea ce se știe sigur este faptul că substanțele organoiodate acționează asupra substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, avînd drept urmare creșterea permeabilității endoteliului vascular, cu posibilitatea trecerii lichidului din sectorul vascular în cel interstițial. Apariția urticariei, a edemului Quinque sau a edemului laringian pare astfel ca fiind efectul direct al substanțelor respective, și nu al eliberării de histamină pe care ar produce-o acestea.

Edemul Quinque și edemul laringian impun instituirea unui tratament corespunzător, în vederea evitării obstruării căilor respiratorii. Se utilizează în acest scop adrenalina (1 ml din soluția 1‰), administrată subcutan sau chiar *per os* (cu toate că este distrusă de sucul gastric, totuși o mică parte este absorbită și intră în circulația generală, unde își exercită acțiunea vasoconstrictoare, scăzînd astfel și permeabilitatea capilară, anormal crescută). Este utilă, de asemenea, efedrina în doză de 50 mg, administrată tot subcutanat sau pe cale orală. În cazurile în care edemul laringian este pe prim-plan, se pot face aerosoli sau numai pulverizații cu

substanțe vasoconstrictoare (efedrină etc.). Administrarea sărurilor de calciu este recomandată curent în asemenea situații, însă fără să aibă o justificare științifică deoarece plusul de calciu nu scade permeabilitatea capilară (sau nu atît de repede cît este necesar în aceste cazuri). Medicația antihistaminică de sinteză este utilă, mai ales profilactic, deoarece, datorită mecanismului de acțiune a acestor droguri — blocarea receptorilor asupra cărora acționează histamina — ele au o perioadă de latență de 10—12—24 de ore în instalarea acțiunii.

Manifestările respiratorii sînt rareori importante, încît să necesite o terapeutică specială. La scurt timp de la injectarea substanței, bolnavii se pot plînge de o *senzație de lipsă de aer*, care durează cîteva minute pînă la maximum 1—2 ore, după care în general, dispare spontan. Examenul obiectiv evidențiază fie *tiraj* și *cornaj*, fie *raluri sibilante*, diseminate în ambele hemitorace, sau prelungirea expirației ; în primul caz dispneea este de tip inspirator, iar în al doilea este predominant expiratorie. Aceste particularități sugerează două mecanisme diferite de producere a dispneei, în funcție de localizarea obstacolului pe căile respiratorii, și anume :

— unul situat deasupra bifurcației traheei, la nivel laringian, reprezentat prin edemul laringian, care îngustează și mai mult strîmtoarea laringiană ;

— altul situat la extremitatea distală a arborelui bronșic, la nivelul bronhiolelor terminale, unde edemul mucoasei, asociat cu spasmul musculaturii Reissessen, produce obstrucție bronșiolică difuză, exteriorizată prin dispneea de tip expirator.

În declanșarea tulburărilor respiratorii, pe lîngă permeabilitatea crescută pe care o determină substanțele organoiodate, este posibil să mai intervină și un alt factor (foarte probabil histamina) care să declanșeze spasmul musculaturii bronșiolice.

Tratamentul manifestărilor respiratorii este asemănător celor care se adresează accesului de astm bronșic ; se administrează substanțe bronșiolodilatatoare, preferabil pe cale intravenoasă, asigurînd astfel instalarea rapidă a acțiunii lor, sau pe cale respiratorie (aerosoli, pulverizații etc.). Medicația sedativă pe cale parenterală este de un real folos prin îndepărtarea anxietății și pentru evitarea manifestărilor neurologice.

Tulburările digestive sînt întîlnite aproape numai în cazurile în care substanțele organoiodate se folosesc pe cale orală. La scurt timp, de la administrare, bolnavii se plîng de *senzația de arsuri epigastrice, au grețuri, vărsături, colici intestinale, hipersalivație, diaree.*

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că acestea apar cu frecvența cea mai mare după administrarea orală sugerează, în producerea lor, un mecanism iritativ.

Într-adevăr, aceste substanțe au o importantă acțiune iritantă locală, tradusă prin grețuri, vărsături, senzația de arsură epigastrică, atunci cînd iritația interesează segmentele proximale ale tubului digestiv (stomac, duoden) și prin colici intestinale și accelerarea tranzitului intestinal, atunci cînd iritația interesează segmentele distale (intestinul subțire și colonul). Cu toate că cea mai mare parte din substanța administrată *per os* este absorbită în primele porțiuni ale intestinului subțire (în general în jejun), totuși în intestin ajunge o cantitate suficient de mare din substanța activă, deoarece acest tip de substanțe au, toate, un circuit enterohepatic, care favorizează concentrarea în căile biliare, dar și iritația digestivă.

De altfel, acțiunea iritantă este evidentă și asupra altor structuri, în afara mucoasei digestive. Astfel, în timpul injectării intravenoase, mai ales pentru urografie, cînd substanța organoiodată se introduce rapid, bolnavii prezintă dureri și senzația de arsură de-a lungul venei respective. La fel, iodpiracetatul (Diodrast) care, pentru a se putea administra subcutan, soluția originală trebuie diluată în soluție fiziologică, în proporție de ¼ (20 ml substanță și 80 ml soluție clorurosodică izotonică), iar pentru injectare intramusculară trebuie introdusă substanța nediluată, dar în cantități mici (cei 20—30 ml trebuie injectați în 2—3 regiuni diferite).

Hipersalivația este întîlnită numai în cazul administrării orale a substanțelor organoiodate, ceea ce sugerează un mecanism reflex în stimularea secreției glandelor salivare.

În general, de durată scurtă — de la cîteva ore, pînă la 1—2 zile —, tulburările digestive dispar spontan, fără a ridica problema necesității unui tratament special.

Manifestările nervoase sînt întîlnite cu o frecvență variabilă, mai des fiind semnalate cele lipsite de gravitate. Astfel, bolnavii prezintă la scurt timp de la injectarea substanței, *cefalee, amețeli, neliniște, agitație psihomotorie* — manifestări clinice care dispar spontan. *Pareze, paralizii și convulsii* se produc mai rar, fiind însă și mai grave, deoarece pot persista un timp mai îndelungat.

Dacă cefaleea, amețelile și agitația psihomotorie recunosc un mecanism iritativ în producerea lor — acțiunea excitantă a acestor substanțe asupra cortexului —, în schimb, accidentele grave, de tipul convulsiilor și al paraliziilor, sînt mult mai complexe ca mecanism de producere.

Scanned with OKEN Scanner

Ruperea barierei hematoencefalice, ca urmare a modificărilor produse în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, face ca la creier să ajungă cantități mari de substanțe organoiodate. Aici pot induce focare de excitație, care, dacă sînt localizate în zona motorie, pot duce la apariția convulsiilor clonice ; la comiții, accesele devin mai frecvente în multe cazuri.

Parezele și paraliziile pot fi produse în mod asemănător cu celelalte manifestări nervoase, însă pot fi consecința alterărilor stabilității fizico-chimice a sîngelui și a modificării morfologiei elementelor figurate. Ca și în cazul insuficienței coronariene acute, aglutinarea trombocitelor și crenelarea hematiilor pot duce la obstruarea unui vas cerebral, manifestările clinice fiind expresia unei microtromboze sau a unei tromboze importante. În funcție de sediu și de întindere, vor apărea *lipotimii* (ca unică manifestare), pareze sau paralizii care interesează un segment, un membru sau o jumătate a corpului.

Deoarece este greu de prevăzut dacă se vor produce tulburări neurologice grave după administrarea intravenoasă de substanțe organoiodate, este prudent ca la persoanele în vîrstă, cu manifestări de ateroscleroză cerebrală, să se evite pe cît posibil, injectarea acestui tip de substanțe.

Tulburările funcționale tiroidiene au fost constatate în multe cazuri la persoane care au primit substanțe organoiodate pentru diferite explorări radiologice. Astfel, cercetări efectuate pe un număr mare de cazuri au evidențiat faptul că incidența hipertiroidiei la persoanele care au primit un astfel de preparat este cu 65% mai mare, decît la persoanele care nu au fost supuse unei astfel de explorări. Cercetarea comparativă a incidenței hipertiroidiei la persoanele care au primit substanța organoiodată pentru colecistografie sau pentru urografie a arătat că acest risc este minim în cazul explorării căilor urinare. Este foarte probabil ca această diferență să se datoreze duratei scurte a acțiunii substanțelor, din cauza eliminării rapide și complete a lor. Explorarea radiologică a căilor biliare presupune concentrarea substanței organoiodate — particularitate metabolică ce creează posibilitatea reținerii unei părți din cantitatea administrată. Iodul conținut în substanța de contrast influențează metabolismul iodului la omul normal pe o perioadă de 3—4 luni, ceea ce contribuie la creșterea incidenței hipertiroidiei.

Cu toate că în producerea accidentelor acute induse de substanțele organoiodate iodul nu are nici un rol, deoarece este legat solid în molecula

organică (în urină nu se găsește iod liber sau ioduri), în producerea hipertiroidiei se incriminează acțiunea atît a iodurilor, cît și a iodului liber.

De altfel, hiperactivitatea funcțională tiroidiană se constată și după utilizarea îndelungată a preparatelor pe bază de iod în tulburările digestive (iod-clorhidroxichinoleina = Mexaform) sau în bronhopneumopatiile cronice nespecifice (iodurile). Noțiunea de „iod-Basedow" apare așadar, fondată pe baze științifice, la acești bolnavi constatîndu-se frecvent gușă cu hipertiroidie, hipertiroidii provocate sau agravate de administrarea iodului, precum și imprimarea unei evoluții grave cu recidive în cazul unei hipertiroidii preexistente.

Privită sub acest aspect, utilizarea substanțelor organoiodate în explorarea radiologică a căilor biliare necesită mult discernămînt, deoarece poate induce serioase tulburări funcționale tiroidiene, mult mai grave în unele cazuri decît suferința biliară pentru care se efectuează explorarea. De aceea, este recomandabil ca administrarea substanțelor de contrast organoiodate pentru vizualizarea căilor biliare (ca și Mexaform-ul și iodurile, de altfel) să se facă numai la persoanele cu activitate funcțională tiroidiană normală ; în cazul suspiciunii hipertiroidiei, se va renunța la această explorare radiologică.

S-au citat cazuri rare de *iodism*, mai ales după utilizarea uleiurilor iodurate, situație în care se pot resorbi cantități mici de iod timp îndelungat. În general, manifestările de iodism sînt lipsite de gravitate ; cînd sînt totuși supărătoare, se va căuta să se favorizeze eliminarea iodului din organism. (A se vedea capitolul „Acțiunile adverse ale medicației dezinfectante a tubului digestiv".)

*

Dat fiind riscul accidentelor letale la care expune explorarea radiologică cu substanțe organoiodate, se impune mult discernămînt în recomandarea acesteia. Cu toate că incidența cazurilor letale este mică (100 de decese la 12 milioane de urografii, pe o statistică), dat fiind faptul că numai în puține situații acest examen este absolut obligatoriu pentru stabilirea diagnosticului sau a atitudinii terapeutice, nu pare lipsită de valoare practică limitarea la strictul necesar a acestui tip de explorări funcționale. Pe lîngă riscul accidentelor medicamentoase, există și riscul iradierii bolnavului și chiar a medicului, nu întotdeauna justificat de afecțiunea pentru care s-a recomandat examenul radiologic. În aceste condiții

se poate evita pierderea multor vieți omenești — număr mic în raport cu multitudinea examenelor radiologice, cu substanțe de contrast organo-iodate, dar mult prea mare dacă avem în vedere faptul că, în spatele acestor cifre, se găsesc oameni care, pentru un beneficiu diagnostic minim, s-au expus riscului major.

Colaborarea mai strînsă dintre clinician și radiolog în vederea stabilirii oportunității efectuării examenului radiologic cu substanțe organo-iodate, va reduce mult numărul acestor examene și va scuti astfel omenirea de plata unui tribut în vieți omenești acordat, în cele mai multe cazuri, în mod nejustificat, dat fiind că reactivitatea individuală față de aceste substanțe nu poate fi prevăzută.

SULFATUL DE BARIU

Substanța cu cea mai largă utilizare diagnostică în patologia digestivă, sulfatul de bariu își datorește această utilizare capacității sale de a reține razele Röntgen ; cu toate că bariul este una dintre cele mai toxice substanțe cunoscute, totuși în radiodiagnostic se folosesc doze de ordinul sutelor de grame (150—300 g, pentru examenele curente digestive), fără nici un accident toxic. Aceasta, deoarece sub formă de sare sulfurică ionul de bariu este insolubil în apă, ca și în solvenții obișnuiți (acizi, baze, solvenți organici), putînd traversa tubul digestiv fără a se absorbi. Sărurile solubile de bariu (clorura de bariu, sulfură de bariu), cu toate că au unele acțiuni farmacodinamice pentru care ar putea fi introduse în terapeutică, datorită toxicității mari sînt improprii pentru aceasta ; doza mortală se situează în jurul cantității de 0,5—0,8 g.

Sulfatul de bariu folosit în scop radiodiagnostic se prezintă sub formă de pulbere de culoare albă, fină, inodoră, incoloră ; gustul său asemănător cu al cretei creează, uneori, o senzație neplăcută la înghițit, ceea ce face ca bolnavii să refuze uneori acest examen sau să nu poată ingera toată cantitatea necesară. Tocmai în vederea modificării gustului, sulfatul de bariu se amortizează cu Tween 80 și cu gumă de *Tragacanta* sau cu cacao, ceea ce face ca sub această formă să poată fi ingerat și de către copii. Cu toate acestea, în cazul folosirii dozelor mari de sulfat de bariu, chiar aromatizat, bolnavii pot avea o senzație dezagreabilă, din cauza cantității mari de suspensie ingerată.

Scanned with OKEN Scanner

Fiind substanță insolubilă în apă, suspensia apoasă realizată trebuie să fie bine omogenizată atît din necesități radiologice, cît și pentru evitarea senzației neplăcute pe care o produce ingerarea ultimei părți a suspensiei, care este mult mai concentrată ; de aceea, agitarea suspensiei imediat înainte de ingerare este obligatorie.

Lipsit de efecte toxice generale sau locale, sulfatul de bariu poate produce însă unele neplăceri, care să agraveze starea bolnavilor sau să determine refuzarea explorării respective.

Întîrzierea tranzitului intestinal se poate constata uneori, în special la bolnavii cu tendință la constipație. Cu toate că substanța nu modifică peristaltismul intestinal, totuși, prin cantitatea mare de suspensie și prin vîscozitatea sa crescută, poate îngreuia progresiunea conținutului intestinal, în special în intestinul gros. La persoanele cu activitate peristaltică redusă se pot realiza aglomerate de sulfat de bariu, care, prin resorbția apei din suspensie, pot conduce la adevărate concrețiuni intestinale, care accentuează și mai mult întîrzierea tranzitului intestinal.

Din acest motiv, la cantitatea de sulfat de bariu conținută într-un pachet sau într-o cutie (în general 120 g substanță activă) se mai adaugă sorbitol (12 g) și citrat de sodiu (1,2 g) care contracarează acțiunea constipantă. (Împreună cu Tween-ul 80 și cu guma de *Tragacanta*, se ajunge la greutatea totală de 135 g, cele 15 g reprezentînd substanțele adăugate în scop corectiv.)

Interesant apare faptul că ionul de bariu are acțiune stimulantă asupra musculaturii netede, manifestîndu-se asupra tubului digestiv prin accelerarea tranzitului intestinal, colici abdominale ; prin același mecanism musculotrop, bariul produce stimularea musculaturii netede a vaselor, cu hipertensiune consecutivă. În intoxicațiile profesionale cu săruri solubile de bariu (sulfura, carbonatul, clorura, sulfitul de bariu), tabloul clinic este dominat de tulburările digestive (grețuri, vărsături, diaree), cardiovasculare (hipertensiune arterială, tahicardie) și musculare (tremurături ale mușchilor striați), manifestări clinice care constituie expresia acțiunii stimulante pe care bariul o exercită asupra musculaturii netede și chiar striate.

Aglomerarea pulberii de sulfat de bariu în anumite zone poate crea falsa imagine de nișă, cu consecințe neplăcute pentru bolnav. Alteori, din contră, din cauza dimensiunilor mari ale particulelor care alcătuiesc pulberea, sulfatul de bariu poate astupa intrarea unei nișe, împiedicînd astfel

vizualizarea acesteia; de aceea, este necesară măcinarea fină a pulberii, astfel încît suspensia să capitoneze întreaga mucoasă gastroduodenală, fără să împiedice însă evidențierea leziunilor acesteia.

În cazul bolnavilor cu constipație habituală, ingerarea sulfatului de bariu în scop radiodiagnostic poate întîrzia și mai mult tranzitul intestinal sau poate produce sîngerări anorectale prin efracția pereților venelor hemoroidale. În aceste cazuri, administrarea unui purgativ uleios cu rol lubrefiant (de preferință uleiul de parafină), pe gură sau introdus prin clismă, poate ușura evacuarea conținutului rectocolic, evitîndu-se în acest fel și sîngerările hemoroidale.

Altădată, cînd arsenalul terapeutic era destul de limitat, sulfatul de bariu se folosea, în afara scopului radiodiagnostic, și în scop terapeutic, ca antidiareic și emolient. Dintre sărurile sale, clorura de bariu a fost utilizată, pentru acțiunea sa tahicardizantă, în blocul atrioventricular complet, în doză de 30 mg o dată, putîndu-se administra 3—4 doze/zi. Rezultatele inconstante, incidența mare a efectelor toxice și îmbogățirea arsenalului terapeutic modern cu alte produse mai eficiente și lipsite de riscuri au redus utilizarea sulfatului de bariu numai în radiodiagnostic și au condus la scoaterea din uzul terapeutic a oricărui derivat solubil de bariu.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Adverse Effects of Hydantoins, Med. J. Aust., 1971, *2*, 7 : 346.

* * * — Almanach für die ärztliche Fortbildung, 1970/1971, Y. F. Lehmanns Verlag, München, 1971.

Appleton D. B., Eadie M. I., Sutherland I. M. — Amantadine Hydrocloride in the Treatment of Parkinsonism a Controlled Trial, Med. J. Aust., 1970. *1*. 14 : 626.

Ariens J. E. (sub red.) — Drug Design, vol. I, Academic Press Inc., New York — Londra, 1971.

Armand J. — Antidotes et intoxications aiguës, Masson et Cie., Paris, 1971.

Arseni C., Constantinescu I. Al. — Hipertensiunea intracraniană, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972

Avery G S. — Drugs (1960—1970), S. Karger A. G., Basel, 1971.

Barbeau A., Mars H., Botez M. I., Joubert N. — Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease : a Double Blind Cross Over Study, Canad. med. Ass. J., 1971, *105*, 1 : 42—46.

Bazzoli G. — Terapia enzimatică (tripsina, chimotripsina), delle broncopneumopatie croniche, Rif. med., 1971, *85*, 34 : 992.

Beer F. R., Werner Braun (sub red.) — Biological Effects of Polynucleotides, Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1971.

Bernard J., Dausset J., Magis C. — Les cytopénies medicamenteuses, Masson et Cie, Paris, 1965.

Bickel G. — Le traitement medical actuel de la maladie de Parkinson, Méd. et Hyg. (Genève), 1970, 28 : 927.

Bourget P. — Les accidentes thérapeutiques, Librairie Hachette, Paris, 1967.

Botez I. M., Alexandru S., Dobrotă I. — Elemente de neuropsihologie, Ed. științifică, București, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Bowman C. W., Rand J. M., West B. G. — Textbook of Pharmacology, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford — Edinbourg, 1968.

Boyder D. P. (sub red.) — The Enzymes, vol. III, ed. a III-a, Academic Press Inc., New York — Londra, 1971.

Brainerd H., Margen S., Chatton J. M. — Current Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publishing, Los Altos, 1969.

Bulandra R. — L-Dopa în tratamentul bolii Parkinson, Viața med., 1971, *18*, 9 : 419.

Calne D. B. — Parkinsonism-Physiology and Pharmacology, Brit. med. J., 1971, *3*, 5 776 : 693.

Chatton J. M., Margen S., Brainerd H. — Handbook of Medical Treatment, Lange Medical Publishing, Los Altos, 1969.

Chisholm J. J. — Increased Lead Absorbtion. Toxicological Considerations, Pediatrics, 1971, *48*, 3 : 349.

Cistiakova N. P. — Farmakologhiia s reţepturnoi, Mediţina, Moscova, 1969.

Cluff E. L. — Adverse Reactions to Drugs : Methods of Study. În : International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics, partea a VI-a, vol. II, Pergamon Press Ltd., Oxford, 1966.

Conn H. F. — Current Therapy (1969), W. B. Saunders Co. Ltd., Londra, 1969.

Csillag E. R. — Stimulant Drugs. Their Use and Abuse, Med. J. Aust., 1971, *1*, 18 : 968—972.

Davies R. K., Tucker G. J., Harrau M., Detre T. P. — Confusional Episodes and Antidepressant Medication, Amer. J. Psychiat., 1971, *128*, 1 : 95—99.

Dimitriu Gh. C. ş.a. — Intoxicaţiile acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

Dobrescu D., Cristea Elena, Cicotti Aurelia, Coeugniet Ed. — Asocierea medicamentelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

Du Prawe J. E. (sub red.) — Advances in Cell and Molecular Biology, vol. I, Academic Press Inc., New York — Londra, 1971.

Engel A., Siderins P. — The Consomption of Drugs. Report on a Study 1966—1967, Stockholm, O.M.S., 1967.

Fattorusso V., Ritter O. — Dictionnaire de pharmacologie clinique a l'usage du médecin, du pharmacien et de l'étudiant, Masson et Cie, Paris, 1967.

Fodor O., Dumitraşcu D. — Enterocolita cronică, Ed.. medicală, Bucureşti, 1970.

Geib R., Panaitescu Gh. — Tratamentul antiinflamator nespecific, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Gheorghiu P., Stroescu V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

Goodman L. S., Gilman A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a III-a, The Macmillan Co., New York, 1966.

Hadorn W. — Lehrbuch der Therapie, Hans Huber, Berna — Stuttgart, 1969.

Hano J., Sieroslawska Janina — Farmakologia i Farmakodynamika, Panstwowy Zaklad Wjdawnictw Lekarskich, Varșovia, 1972.

Harant H., Delage A. — Parasitologie médicale et pathologie exotique, Librairie Maloine, Paris, 1971.

Hauschild F., Görrisch V. — Einführung in die Pharmakologie im Arzneiverordungslehre, Georg Thieme, Leipzig, 1968.

Heyden S., O'Fallon W. M. — Effetti fisiologici del caffe, con particolare riguardo al metabolismo lipidico, Gazz. med. ital, 1971, *130*, 9 : 353.

Horky J. — Lekove poskozeni Jater, Farmakoterap. Zprávy, 1970, *16*, 3 : 201.

Hussar D. A. — Drug Interaction. Importance in Therapy, Curr. med. Dialog, 1971, *38*, 6 : 510.

Imre G. — A Seduxen injekcio ismertetese, Gyógyszerészet, 1971, *15*, 8 : 304.

Ioan I. Costică — Boli renale bilaterale, Ed. Medicală, București, 1972.

Kalow W. — Genetic Factors in Adverse Drug Reactions, Int. klin. Pharmakol. ther. Toxicol., 1971, *5*, 1 : 38.

Komarova I. A., Sokolovskaya M. V. — Folosirea enzimelor proteolitice în tratamentul complex al bolilor pulmonare cronice nespecifice, Ter. Arkh., 1971, *43*, 8 : 78.

Konnor D. D. (sub red.) — Drug Addition and Habituation, Wayne State University Press, Detroit, 1968.

Kreindler A., Voiculescu V. — Neurologia, vol. II, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972.

Krupp A. M., Chatton M. J., Sheldon Margen — Current Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publications, Los Altos, 1971.

Kuschinsky G. — Pharmakologie, Georg Thieme, Stuttgart, 1970.

Lentini S. — Azione del caffe sul sistema cardiovasculare, Minerva med., 1971, *62*, 64 : 3 021.

Lespagnol Al., Bar Denis, Lespagnol Ch. — Quelques aspects de la chimie des medicaments, Masson et Cie, Paris, 1966.

Luft R., Levine R. (sub red.) — Advances in Metabolic Disorders, vol. V, Academic Press Inc., New York — Londra, 1971.

* * * — Manual der Diagnostik und Therapie, Urban-Schwarzenberg, München, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Marcu, C., Manuchian M. — Farmacologie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969.

Marx H. H. — Noch Einmal : Kardiotoxizität der trizyklischen Antidepressive, Schweiz. med Wschr., 1971, *101*, 29 : 1 068.

Meyers H. F., Yawets E., Goldfien A. — Review of Medical Pharmacology, Lange Medical Publications, Los Altos, 1968.

Montenero P. Il caffe, alimento e medicamento, Minerva med., 1971, *62*, 64 : 3 007—3 012.

Munzee K. — The Influence of Formulation on Drug Action, Pharm. Acta. Helv., 1971, *46*, 9 : 513.

Necula V. — Efectele secundare consecutive administrării substanțelor de contrast organoiodate. Pobilan și Odiston, Prod. farm. (Buc.), 1970 : 18.

Neuman M. — Troubles cardiovasculaires d'origine medicamenteuse, Hôpital (Paris), 1971, *2*, 2 :19.

Niculescu Gh., Manolescu Em., Popescu E. — Practica terapiei medicamentoase, Ed. medicală, București, 1966.

Nitzulescu V., Bartolomeu T. — Elemente de helmintologie și terapie antihelmintică, Ed. medicală, București, 1962.

Nordbo K. — Legemidler og maltider, Norg. Apotekerforen. T., 1971, 79, 18 : 423.

Norman V. — Essentials of Modern Mondial Treatment, H. K. Lewis Co. Ltd., Londra, 1970.

Novak D., Bradac V. — Nase zkusenosti s infuzni urografii, Farmakoterap. Zprávi, 1970, *16*, 1 : 15.

Olmer J. — Les manifestations hepatiques, hematologiques et renales de la maladie iatrogène, Arch, médit. Méd., 1971, *48*, 2 : 87.

O.M.S. — Comité O.M.S. d'éxperts de la pharmacodependence, Seizième rapport, O.M.S, Geneva, 1969.

O.M.S. — La consomomation de medicaments, Rapport sur un symposium organisé par la Bureau regional de l'Europe de l'O.M.S., Oslo, 3—7.XI.1969, O.M.S. Copenhaga, 1971.

O.M.S. — Principes applicables a l'évaluation clinique des medicaments, Rapports d'un group scientifique de l'O.M.S., O.M.S., Geneva, 1968.

Osol A., Pratt R., Altschule D. M. (sub red.) — The United States Dispensatory and Physicians Pharmacology, H. B. Lippincott & Co. Ltd., Philadelphia — Toronto, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Perrault M., Laplanche C. — Eléments de thérapeutique, Expansion Scientifique Française, Paris, 1968.

Prange A. J., Morris C. E., Hall C. D., Weiss E. A. — Liothyronine with Levodopa in Parkinsonism, J. Amer. med. Ass., 1971, *217*, 10 : 1 393.

Predescu V. — Terapie psihotropă, Ed. medicală, București, 1968.

* * * — Produse farmaceutice românești, Ed. medicală, București, 1970.

Raitel Tamantsev G. I., Sisnyanskaya R. Y., Zashman L. M. — Reacție alergică la Tegretol (carbamazepina), Klin. Med. (Mosk.), 1971, *49*, 8 : 145.

Rosenkranz H. S., Carr H. S. — Possible Hazard in Use of Gentian violet, Brit. med. J., 1971, *3*, 5 776 : 702.

Ruffo A. — Il mecanismo farmacologico della caffeina, Minerva med., 1971, *62*, 64 : 3 026.

Sanadi Rao D. (sub. red.) — Current Topics in Bioenergetics, Academic Press Inc., New York — Londra, 1971.

Schwieger A. C., Jenkins A. C. — Observation on the Effect of Amantadine Hydrocloride in the Treatment of Parkinsonism, Med. J. Aust., 1970, *2*, 14 : 630.

Scott R. B., Walker R. M. — Medical Annual, John Wright, 1969.

Selye H. — Experimental cardiovascular Diseases, Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1970.

Seropian E. — Alergia respiratorie și digestivă, Ed. Medicală, București, 1972.

Sigwald J. — La maladie de Parkinson et son traitement, Cah. Méd., 1971, *12*, 10 : 859—867.

Sourkes T. L. — Levodopa and Anticholinergic Drugs in Parkinsonism, Brit, med. J., 1971, *3*, 5 776 : 703.

Stroescu V. — Farmacologie clinică, Ed. medicală, București, 1972.

Taylor W. J. R. — History and Pharmacology of Psychedelic Drugs, *Int. klin. Pharmakol. ther. Toxikol.*, 1971, *5*, 1 : 51.

* * * — Therapeutique de détente des troubles psychosomatiques symposium international St. Moritz, 11—13.I.1971, Edité par Ciba — Geigy S. A., Bâle, 1971.

Teodorescu P. ș. a. — Tratamentul bolilor cardio-vasculare, Ed. medicală, București, 1972.

Thiers H. — L'action des medicaments sur l'enfant in utero, *Arch, médit. Méd.*, 1971, *48*, 2 : 77.

Todd G. R. (sub red.) — The Extra Pharmacopoeia Martindale, ed. a XXV-a, Pharmaceutical Press, Londra, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Tomaszewskiego L. (sub red.) — Biochemiczna diagnostyka czynnosciowa u dzieci, Panstwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, Varșovia, 1972.

Turner A. R., Hebborn P. (sub red.) — Screening Methods in Pharmacology, Academic Press Inc. Ltd., New York — Londra, 1971.

Vasiliu G. — Medicamentele în terapeutica infantilă, Ed. medicală, București, 1969.

Vinar O. — Actualni otazky lecby psychofarmaky, Farmacoterap. Zprávy, 1971, *17*, 1 : 3.

Vecchi L. — L'amantadina nel morbo di Parkinson, Clin. ter., 1971, *57*, 5 : 471.

Wendel H. A. — Addiction or Dependence ? Brit. med. J., 1971, *3*, 5 777, 766.

Wilson A., Schild O. D. — Applied Pharmacology, J. and A. Churchill Ltd., Londra, 1968.

Voiculescu V., Stoica Em. — Stările comatoase, Ed. medicală, București, 1967.

Zaragoza H., Burner M. — Utilisation des neuroleptiques retard en pratique psychiatrique ambulatoire, Méd. et Hyg. (Genève), 1971, *29*, 975 : 1 302.

Watt P. J. — The Control of Chemotherapy, E. and S. Livingstone Ltd., Londra, 1970.

Wolstenholme G., Porter R. — Drug Responses in Man, J. and A. Churchill Ltd., Londra, 1967.

Wolstenholme W. E. G., Knigt Julie — Homeostatic regulators, A Ciba Foundation Symposium held Jointly with the Wellcome Trust, J. and A. Churchill Ltd., Londra, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnoredactor: RUTH TRÎMBIȚIONI

Bun de tipar 1972.
Formatul 16/70×100
Hîrtie scris I A 70×100/56.
Coli de tipar 24,5

Tiparul executat de Întreprinderea poligrafică „Casa Scînteii"

Scanned with OKEN Scanner